

Synthese optisch aktiver Glycerin – Derivate

DISSERTATION

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Fakultät für Chemie
der Ruhr - Universität Bochum**

vorgelegt von

ULRIKE PETERS

aus Hennstedt/Dithmarschen

Bochum 1988



Synthese optisch aktiver Glycerin-Derivate

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

an der Fakultät für Chemie

der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

ULRIKE PETERS

aus Hennstedt/Dithmarschen

Bochum 1988

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1985 bis November 1987 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Welzel an der Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Welzel für die Überlassung des Themas, die stete Bereitschaft zur Diskussion und sein persönliches Engagement.

Herrn Dr. D. Dietrich und seinen Mitarbeitern, besonders Herrn M. Gartmann und Herrn H. Kühne, danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren und die gute Zusammenarbeit.

Frau I. Schäfer danke ich für die Aufnahme der EI-Massenspektren, Herrn D. Grzelak und Herrn A. Maulshagen für die Aufnahme der Liquid-SIMS-Spektren und Herrn Dr. D. Müller für die Unterstützung bei der Interpretation.

Herrn G. Jordine und Herrn T. Schmelter möchte ich für die sorgfältige Ausführung der Vertiefungsarbeit danken.

Bei Herrn Dipl.-Ing. K. Hobert möchte ich mich für die Hilfe bei technischen Problemen und die Bereitstellung einiger Substanzen bedanken.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere den Kollegen im Labor, möchte ich an dieser Stelle danken.

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Bedeutung chiraler Glycerin-Derivate	1
1.2. Synthese chiraler Glycerin-Derivate	3
1.3. Ziel der vorliegenden Arbeit	3
2. Untersuchungen zur Synthese der PAF-Vorstufen 24 und ent-24	6
2.1. PAF-Biosynthese und biologische Bedeutung	6
2.2. Bisherige Synthesen	8
2.3. Syntheseplanung	10
2.4. Darstellung der in 1,6-Position geschützten D-Mannit-Derivate	12
2.5. Oxidative Glykolspaltung mit anschließender Reduktion zum Glycerin-Derivat	12
2.6. Untersuchungen zur optischen Reinheit der Glycerin-Derivate	13
2.7. Versuche zur Synthese von ent-24	16
2.8. Versuche zur Synthese von 24	17
2.8.1. Alkylierung des Tetraols 33	17
2.8.2. Alkylierung des Tosylats 45 und des Bromids 71	20
2.8.3. Versuche zur Synthese von 24 aus 38	21
2.9. Zusammenfassung	22
3. Synthese der "repeating units" 25 und ent-25	24
3.1. Biologische Bedeutung der Teichonsäuren	24
3.2. Syntheseplanung	24
3.3. Synthese des Glycerin-Derivates 83	27
3.4. Glykosid-Synthesen	27
3.4.1. Glykosid-Synthese nach Lemieux	28
3.4.2. Glykosid-Synthese nach Mukaiyama	29
3.5. Deblockierung von 84	29
3.5.1. Abspaltung der Silylgruppe	29
3.5.2. Abspaltung der MEM-Gruppe	30
3.6. Phosphorylierungen	30
3.6.1. Darstellung des Phosphorylierungsreagenzes	31

3.6.2.	Darstellung der Phosphate 96 und 97	31
3.7.	Deblockierung der Phosphate 96 und 97	32
3.8.	Zusammenfassung	34
4.	Schlußbetrachtung	34
5.	Experimenteller Teil	36
5.1.	Verwendete Geräte, Methoden und Materialien	36
5.2.	Versuche zur Synthese der PAF-Vorstufen 24a und ent-24a	39
5.2.1.	Synthese des Tetraols 33 aus 12	39
5.2.2.	Synthese der 1,6-disubstituierten Mannit-Derivate 41 - 45	40
5.2.3.	Oxidative Glykolspaltung mit anschließender NaBH_4 -Reduktion	43
5.2.4.	Untersuchungen zur optischen Reinheit der Glycerin-Derivate 46 - 48	45
5.2.5.	Versuche zur Synthese von ent-24a	48
5.2.5.1.	Umsetzung von 48	48
5.2.5.2.	Umsetzung von 49	49
5.2.6.	Versuche zur Synthese von 24a	49
5.2.6.1.	Alkylierung von 33	49
5.2.6.2.	Darstellung von 24a aus 34	52
5.2.6.3.	Darstellung des Diphenylmethylderivates 60	52
5.2.6.4.	Saure Hydrolyse von 60	53
5.2.6.5.	Alkylierung von 61	55
5.2.6.6.	Alkylierung des Tosylats 45	56
5.2.6.7.	NBS-Öffnung von 32	56
5.2.6.8.	Versuche zur Synthese von 24a aus 38	59
5.3.	Versuche zur Synthese der "repeating units" 25 und iso-25	60
5.3.1.	Allylierung von 12	60
5.3.2.	Saure Deacetalisierung von 78	60
5.3.3.	Silylierung von 79	61
5.3.4.	Oxidative Glykolspaltung von 80 mit anschließender NaBH_4 -Reduktion	62
5.3.5.	Darstellung des MEM-Ethers 82	62
5.3.6.	Abspaltung der Allylgruppe	63
5.3.7.	Glykosylierungen	63
5.3.8.	Deblockierung von 84	65

5.3.8.1.	Abspaltung der Silylgruppe	65
5.3.8.2.	Abspaltung der MEM-Gruppe	66
5.3.9.	Phosphorylierungen	67
5.3.9.1.	Darstellung des Phosphorylierungsreagenzes	67
5.3.9.2.	Darstellung des Phosphats 96	68
5.3.9.3.	Darstellung des Phosphats 97	68
5.3.10.	Deblockierung der Phosphate	69
5.3.10.1.	Hydrierung	69
5.3.10.2.	Desilylierung von 97	70
5.3.10.3.	Darstellung von 25	70
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Abkürzungen	77



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543113_0035

1. Einleitung

1.1. Bedeutung chiraler Glycerin-Derivate

Aus dem achiralen Glycerin (1) können durch Einführung ungleicher Substituenten chirale Glycerin-Derivate vom Typ 2 und 3 synthetisiert werden.

Diese Derivate spielen als chirale "C₃-Bausteine" eine wichtige Rolle bei der Synthese optisch aktiver Naturstoffe.¹⁻³ Beispiele für Naturstoffe, die sich direkt vom Glycerin ableiten, sind z. B. Phospholipide⁴, wie der "platelet activating factor (PAF)" (4)⁵, Teichonsäuren, wie die "repeating unit" des Kapselpolysaccharids von *Neisseria meningitidis* Serogruppe H (5)⁶⁻⁸ und die "repeating unit" von *Bacillus coagulans* AHU 1366 sowie *Bacillus licheniformis* AHU 1371 (6)⁹, Etherlipide¹⁰, wie 7, Glykolipide¹¹⁻¹⁴, wie das Seminolipid (8)¹⁵, sowie Phosphoglykolipid-Antibiotika, wie das Moenomycin A (9)¹⁶.

Abb.1

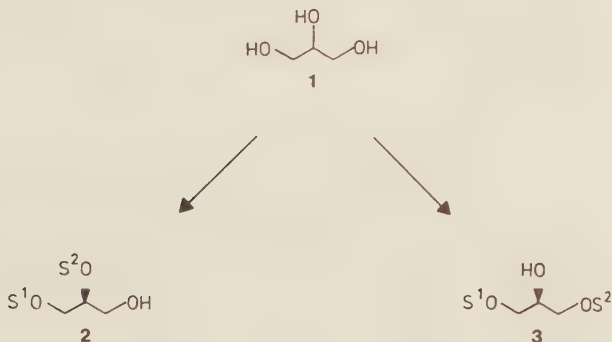
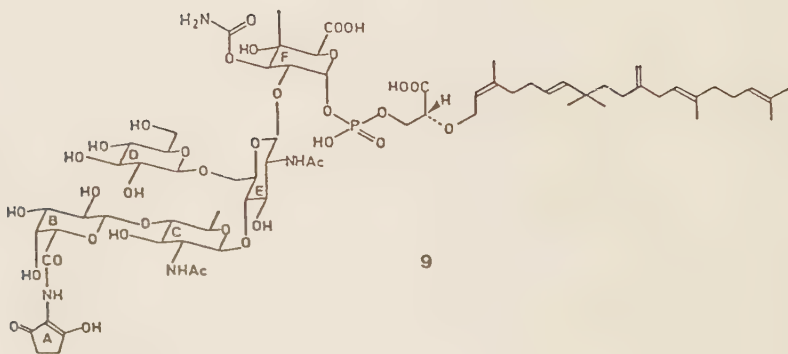
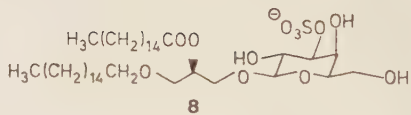
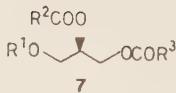
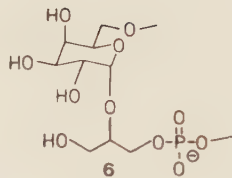
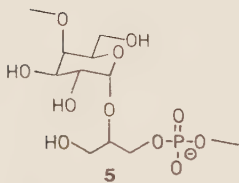
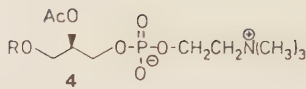


Abb. 2



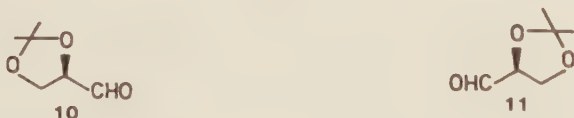
1.2. Synthese chiraler Glycerin-Derivate

Chirale Glycerin-Derivate werden durch Abbaureaktionen aus Kohlenhydraten^{1-4,17-19}, aus D- und L-Serin²⁰, aus (S)-(-)-Äpfelsäure²¹ sowie aus D- und L-Weinsäure²² gewonnen. Die enantioselektive Acylierung von Glycerin oder prochiralen Glycerin-Derivaten²³ sowie die Enzym-katalysierte Esterhydrolyse von 1,3-Bis-acetoxy-2-benzyloxy-propan²⁴⁻²⁶ führt ebenfalls zu optisch aktiven "C₃ building blocks". Weitere Verfahren sind die enantio- bzw. diastereoselektiven Reduktionen von 1-Hydroxypropanon-Derivaten²⁷⁻²⁹, die Sharpless-Epoxidierung von Allylalkoholen³⁰ und die diastereoselektive Reduktion von homochiralen β -Ketosulfoxiden³¹.

Häufig verwendete "C₃-Bausteine" sind die Enantiomeren **10** und **11**, die aus D-Mannit-Derivaten^{1,2} bzw. aus L-Serin³³ und L-Ascorbinsäure¹⁹ zugänglich sind.

Diese Aldehyde genügen aber den heutigen Anforderungen an Synthesen von chiralen "building blocks" nicht mehr, da sie zur Racemisierung neigen und da zur Synthese von optisch aktiven Naturstoffen mit **unsymmetrisch** substituierter Glycerin-Einheit meistens unproduktive Schutzgruppenmanipulationen notwendig sind^{17,18,32}.

Abb.3



1.3. Ziel der vorliegenden Arbeit

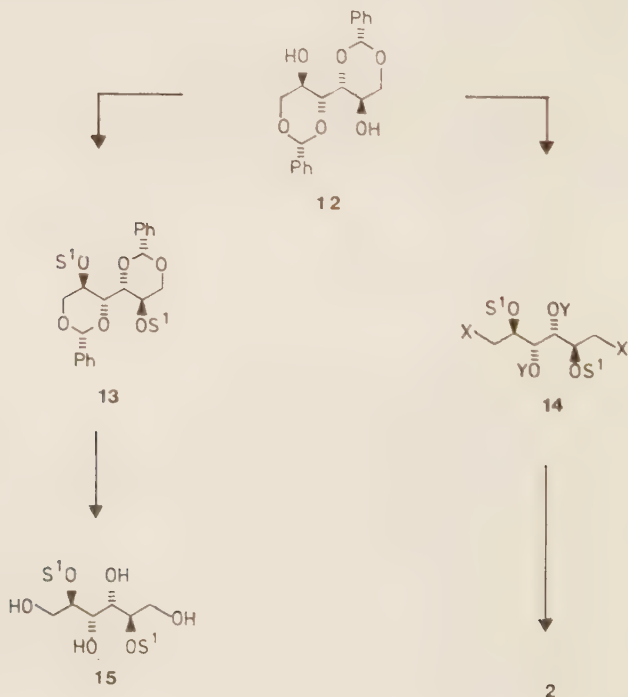
Ausgehend von 1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-D-mannit (**12**) soll ein Syntheseweg ausgearbeitet werden, der ohne aufwendige Schutzgruppenmanipulationen zu chiralen Glycerin-Derivaten vom Typ **2** und **3** in optisch reiner Form führt.

Nach Schutz der 2,5-Position sollte durch vollständige Deacetalisierung **15** leicht zugänglich sein. **15** bietet aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der primären und sekundären Hydroxyfunktionen die Möglichkeit, **16** und **17** selektiv herzustellen, so daß nach oxidativer Glykolspaltung, Reduktion des intermediären Aldehyds zu **18** bzw. **19** (vom Typ **2**) und Schutz der gebildeten Hydroxy-

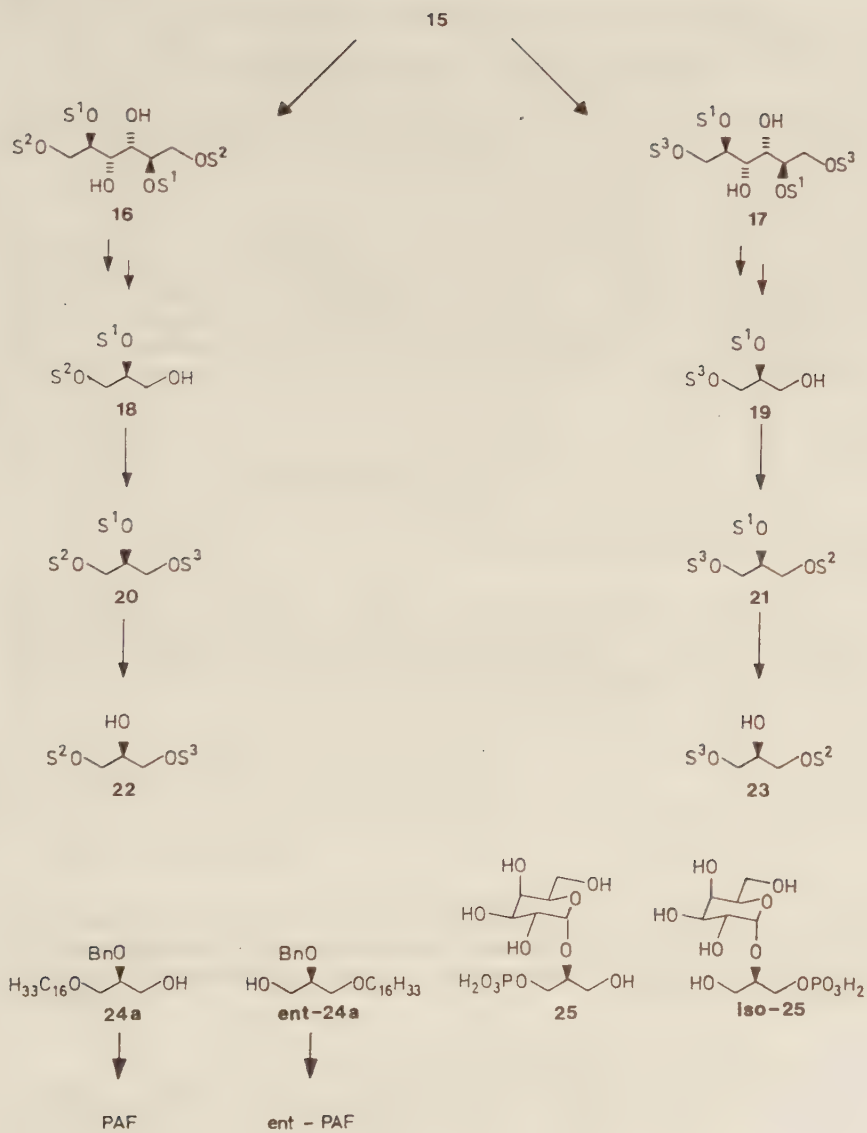


funktion die enantiomeren Verbindungen 20 und 21 selektiv synthetisiert werden könnten. Nach Deblockierung der 2-Position sollte man 22 bzw. 23, die Verbindungen vom Typ 3 darstellen, erhalten. Durch regioselektive Acetalöffnung von 13 sollte 14 zugänglich sein, welches in Verbindungen vom Typ 2 überführbar sein sollte. Der vorgeschlagene Syntheseweg soll bei der Synthese der Vorstufen 24a/ent-24a des "platelet activating factors" (4) und bei der Synthese der Verbindungen 25/iso-25, die sowohl das Monomere der "repeating unit" von *Neisseria meningitidis* Serogruppe H (5) als auch von *Bacillus coagulans* AHU 1366 und *Bacillus licheniformis* AHU 1371 (6) darstellen, erprobt werden.

Abb.4



noch Abb. 4



2. Untersuchungen zur Synthese der PAF-Vorstufen 24a und ent-24a

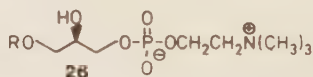
2.1. PAF - Biosynthese und biologische Bedeutung^{32,5}

Natürliches PAF, isoliert aus basophilen Leukocyten des Blutes, stellt ein Gemisch von Phospholipiden der Struktur 4 dar, die Hexa- und Octadecyl-Reste enthalten.

Die Biosynthese kann auf zwei Wegen erfolgen:

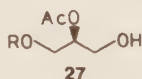
1. Bildung von lyso-PAF (26) aus 2-Acyl-Derivaten - hauptsächlich Arachidonyl-Derivat - mittels Phospholipase A₂ und anschließender Acetylierung der 2-Hydroxygruppe mit Acetyl-CoA unter Mitwirkung einer Calcium- und Phosphat-abhängigen Acetyltransferase.

Abb.5



2. Übertragung eines Phosphocholin-Restes von Cytidin-5'-diphosphat-cholin mittels einer spezifischen Cholinphosphotransferase auf die 3-Hydroxy-Verbindung 27, deren Bildung aus Dihydroxyaceton und Fettalkoholen postuliert wird.

Abb.6



PAF wird nach Stimulierung von verschiedenen Zelltypen des Blutes, von Makrophagen des Bauchraumes und der Lungenalveolen sowie von Endothel- und Nierenzellen synthetisiert und abgesondert.

PAF übt verschiedene Funktionen aus:

- Er dient als Mediator bei allergischen Entzündungen, indem er das Enzym Phospholipase C stimuliert, das den Phosphatidylino-

sit-Cyclus aktiviert, in dessen Verlauf Inosit-1,4,5-triphosphat (IP_3), 1,2-Diacylglycerine und Phosphatidsäuren gebildet werden. IP_3 und die Phosphatidsäuren regen die Freisetzung intrazellulärer Ca^{2+} -Ionen an, die das Enzym Protein-Kinase C - verantwortlich für die Regulation der an dem Entzündungsprozeß beteiligten Enzyme und Hormone - aktivieren.

- PAF erhöht die Permeabilität der Endothelzellen der Blutgefäße, so daß Schadstoffe, z.B. die Antigene, durch die Gefäßwände aus dem Blutkreislauf entfernt werden können.
- PAF induziert die Aggregation der Blutplättchen und die Akkumulation anderer Blutzellen, die wegen der erhöhten Permeabilität der Gefäßwände in Zellzwischenräume gelangen können und hier in Granula gespeicherte Inhaltsstoffe, z.B. Histamin, abgeben können. Hierdurch wird der Entzündungsprozeß initiiert.
- PAF wirkt erweiternd auf die Gefäßmuskulatur; dies hat eine Blutdrucksenkung zur Folge, die bei Anaphylaxie und Endotoxin-Schock zu beobachten ist.
- PAF inhibiert das Enzym Adenylatcyclase, so daß die Biosynthese des cyclischen Adenosinmonophosphats (c-AMP, "second messenger") unterdrückt wird.

Wenig erforschte Funktionen sind:

- die Beteiligung am Arachidonsäure-Stoffwechsel, in dem Icosanoide gebildet werden, die Mediatoren physiologischer Reaktionen sind.
- die Verringerung der Herzkontraktion und die Erweiterung der Herzkranzgefäße.
- die Beteiligung an der Abstoßung von Organtransplantaten, an arteriellen Thrombosen und an der Regulation adrenergischer β_2 -Rezeptoren.

Die physiologischen Effekte des PAF wurden durch Variation des Alkyl-Restes, des Acyl-Restes und durch Substitution von Sauerstoff gegen Schwefel, Stickstoff oder Methylengruppen untersucht.³²

2.2 Bisherige Synthesen

Zur Untersuchung der physiologischen Wirkungen des PAF erschien es sinnvoll, optisch aktives PAF und ent-PAF auf synthetischem Weg herzustellen.

Als Ausgangsmaterialien wurden bisher eingesetzt:

- die enantiomeren Isopropyliden-Glycerine **28** und ent-**28**, dargestellt aus D-Mannit bzw. L-Serin^{33,34,35} und L-Ascorbinsäure¹⁹
- D- und L-Weinsäure (**30**/ent-**30**)²²
- (S)-Äpfelsäure (**29**)²¹
- 3,4-O-Isopropyliden-D-mannit⁴
- das Epoxid **31**³⁶.

Ein wesentlicher Nachteil der Synthese über **28**/ent-**28** ist die leichte, säurekatalysierte Racemisierung der intermediären Aldehyde **10** und **11**, die die Darstellung optisch reiner Glycerinderivate erschwert³². Weiterhin kann aus **28** direkt nur ent-PAF synthetisiert werden. Um in die PAF-Reihe zu gelangen, ist eine vielstufige Konfigurationsumkehr an C-2 notwendig. Weitere Möglichkeiten sind mit unproduktiven Schutzgruppenmanipulationen verbunden oder erfordern die Verwendung von ent-**28**, das aus anderen Ausgangsmaterialien als **28** hergestellt werden muß.

D- und L- Weinsäure bieten sich als Edukte an, da ausgehend von einem Enantiomeren sowohl die Synthese von PAF, als auch von ent-PAF möglich ist. Da jedoch der Abbau eines C-Atoms notwendig ist, um in die Glycerin-Reihe zu gelangen, erscheint dieser Weg weniger sinnvoll als Synthesen aus Mannit-Derivaten, bei denen aus einem Molekül Mannit zwei Moleküle des Glycerin-Derivates erhalten werden können.

(S)-Äpfelsäure ist als Edukt nicht so geeignet wie Weinsäure, da zur Abspaltung des überflüssigen C-Atoms die Elimination zum Alken mit anschließender Ozonolyse erforderlich ist. Bei Weinsäure erfolgt eine einfache Glykolspaltung. Weiterhin kann nur **24**, nicht ent-**24**, direkt dargestellt werden.

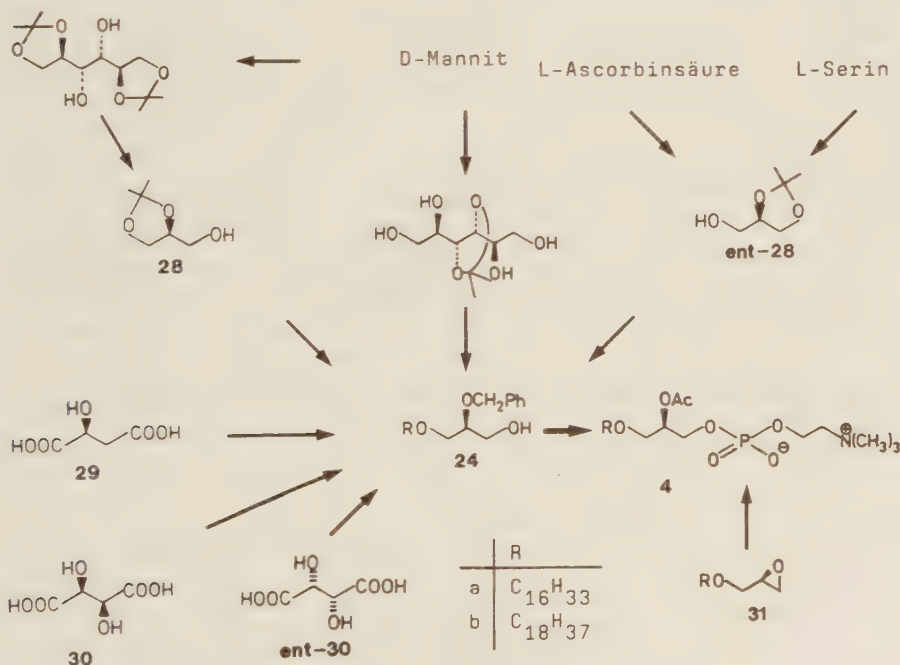
Bei 3,4-O-Isopropyliden-D-mannit sind vielfältige Schutzgruppenmanipulationen notwendig, um in die PAF-Reihe zu gelangen. Außer-

dem kann es nur in mäßiger Ausbeute in zwei Stufen aus D-Mannit synthetisiert werden.

Ein sehr guter Syntheseweg führt über das Epoxid **31**. Problematisch ist hier die Isolierung des gut wasserlöslichen Epoxids.

In den meisten Arbeiten verlief die PAF/ent-PAF-Synthese über die Vorstufen **24**/ent-**24**. In den letzten Syntheseschritten wurde die Benzylgruppe hydrogenolytisch entfernt und die Acetylgruppe eingeführt. Dadurch wurden mögliche Acylgruppen-Wanderungen vermieden. Eine Ausnahme bildet die Synthese von van Boom et al.³⁴, bei der ein Acetyl-Derivat unter milden Bedingungen phosphoryliert wurde. Auch bei der Synthese über das Epoxid **31** entfiel die Darstellung von **24**/ent-**24**, da das Epoxid direkt mit dem Phosphorylierungsreagenz geöffnet und dann acetyliert wurde.

Abb.7

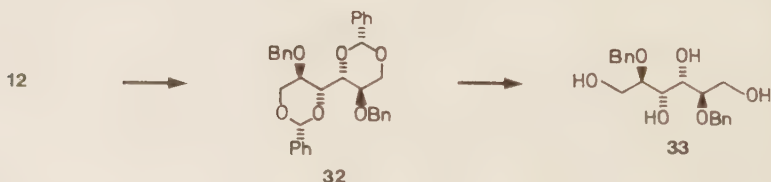


2.3. Syntheseplanung

In Abb.8 ist die geplante Synthese von **24a**/ent-**24a** ausgehend vom Di-O-benzyliden-Derivat **12** dargestellt.

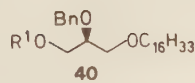
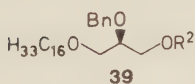
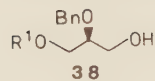
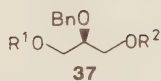
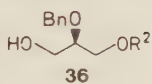
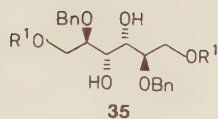
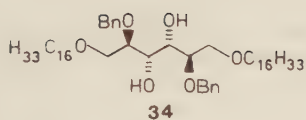
Da **24a**/ent-**24a** an C-2 eine Benzylgruppe tragen, soll **12** zuerst benzyliert werden, dann sollen die Acetalfunktionen mit Säure abgespalten werden. Die gebildeten primären Hydroxygruppen sollen blockiert werden. Hierbei sollen verschiedene Schutzgruppen ausprobiert werden. Glykolspaltung mit NaIO_4 ^{37,38} bzw. Bleitetraacetat²² sollte zu den optisch aktiven Glycerin-Derivaten **38** führen, deren optische Reinheit zu überprüfen ist. Durch Alkylierung von **38** und Abspaltung der Schutzgruppe R^1 sollte ent-**24a** direkt zugänglich sein. Nach Blockierung der Hydroxygruppe in **38** und Abspaltung von R^1 , könnte aus **36** nach Ohno²² **24a** synthetisiert werden. Weiterhin soll die direkte Alkylierung von **33** untersucht werden, da so **24a** in nur 5 Stufen aus D-Mannit zugänglich wäre. Dieses wäre die bisher kürzeste Synthese von **24a**.

Abb.8



noch Abb.8

33



24a

ent-24a

2.4. Darstellung der in 1,6-Position geschützten D-Mannit-Derivate

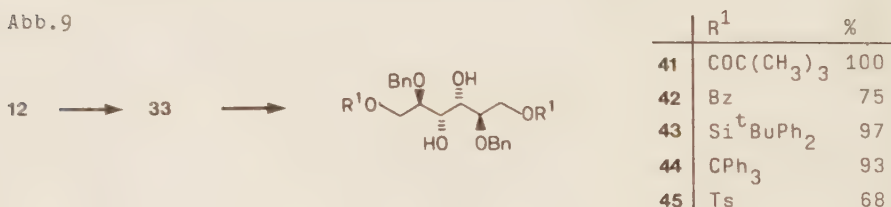
12 wurde in 2- und in 5-Position benzyliert. Die Acetalfunktionen wurden anschließend mit Säure abgespalten. Die Ausbeute an 33 über beide Schritte betrug nach wiederholter saurer Hydrolyse 71%.

Die Blockierung der primären Hydroxygruppen erfolgte mit dem entsprechenden Chlorid und Pyridin bzw. Triethylamin/4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Base.

Dieser Weg wurde ebenfalls von Reetz für die Darstellung von 1,6-geschützten Mannit-Derivaten vorgeschlagen, jedoch nur beim tert-Butyldimethylsilyl-Derivat verwendet³⁹.

In dieser Arbeit wurden als Schutzgruppen der Pivaloyl-, der Benzoyl-, der tert-Butyldiphenylsilyl-, der Trityl- und der Tosylrest untersucht.

Abb.9



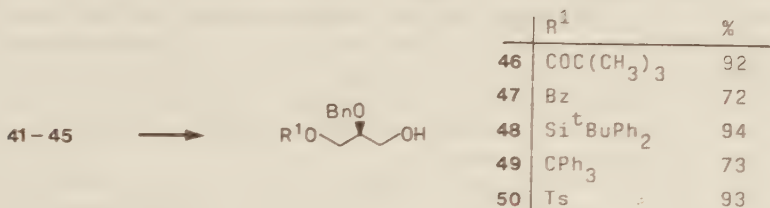
Die schlechtere Ausbeute im Falle des Dibenzoats 42 und des Ditosylats 45 ist vermutlich auf die geringere Regioselektivität der Reaktion mit sterisch nicht sehr anspruchsvollen Gruppen zurückzuführen. So konnten auch trisubstituierte Verbindungen isoliert werden.

2.5. Oxidative Glykolspaltung mit anschließender Reduktion zum Glycerin-Derivat

Durch Glykolspaltung der Mannit-Derivate 41-43 und 45 mit NaIO₄ in Methanol/THF/Wasser, sowie von 44 mit Bleitetraacetat in Pyridin erhielt man substituierte Glycerinaldehyde. Diese wurden

wegen ihrer bekannten Neigung zur Racemisierung direkt im Reaktionsmedium mit NaBH_4 reduziert. So konnten die Verbindungen **46**, **48** und **50** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Die geringere Ausbeute an **47** ist wahrscheinlich auf die basische Abspaltung der Benzoatgruppe unter den Reduktionsbedingungen zurückzuführen. Bei der Reaktion von **44** mit NaIO_4 konnte kein Umsatz beobachtet werden, unter Verwendung von Bleitetraacetat wurde **49** in 73 proz. Ausbeute hergestellt.

Abb.10



2.6. Untersuchungen zur optischen Reinheit der Glycerin-Derivate

Die Untersuchungen zur optischen Reinheit wurden unabhängig voneinander auf zwei Arten durchgeführt.

Einerseits wurden die Mosher-Ester⁴⁰ der optisch aktiven und der racemischen Verbindungen dargestellt und durch Analyse der 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren die optische Reinheit bestimmt. Aus den gemessenen spezifischen Drehungen und mit Hilfe der bestimmten optischen Reinheiten konnten die spezifische Drehungen für die reinen Enantiomeren abgeschätzt werden.

Andererseits wurde zur Reduktion Natriumborodeuterid (NaBD_4) verwendet und damit ein Deuterium eingeführt. Eine während der Reduktion durch Acylgruppen-Wanderung eingetretene Racemisierung sollte sich im Falle von **46** und **47** durch zwei deutlich (um ca. 1 ppm) voneinander unterscheidbare Signale im ^2H -NMR-Spektrum zu erkennen geben (D geminal zu einer OH- und zu einer OCOR-Gruppe). Die Untersuchungen ergaben, daß **46** und **47** auf diese Weise nicht in optisch reiner Form darzustellen waren.

Für die Bestimmung der optischen Reinheit wurden zwei Proben von

46 hergestellt, einerseits wurde 45 min reduziert (Reaktion A), andererseits 90 min (Reaktion B). Die Analyse der gut aufgetrennten tert-Butyl-Signale in den 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren der Mosher-Ester von 46 (aus A und B) und von dem Racemat 46/ent-46 ergab einen Enantiomerenüberschuß von $78\pm 3\%$ (für A) und von $57\pm 2\%$ (für B). Die spezifischen Drehungen wurden bestimmt zu $[\alpha]_D^{20} = -15.1\pm 0.2$ (für A) und -11.7 ± 0.2 (für B). Daraus konnte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -19.3\pm 0.8$ (aus A) bzw. 20.7 ± 0.8 (aus B) für die Reinsubstanz abgeschätzt werden.

Es ist zu erkennen, daß die Racemisierung mit der Reaktionszeit für die NaBH_4 -Reduktion zunimmt, d.h. die Racemisierung ist ursächlich auf eine durch das basische Reaktionsmedium unterstützte Acylgruppen-Wanderung zurückzuführen und nicht auf eine Racemisierung auf der Aldehydstufe während der oxidativen Glykolspaltung in neutraler Lösung.

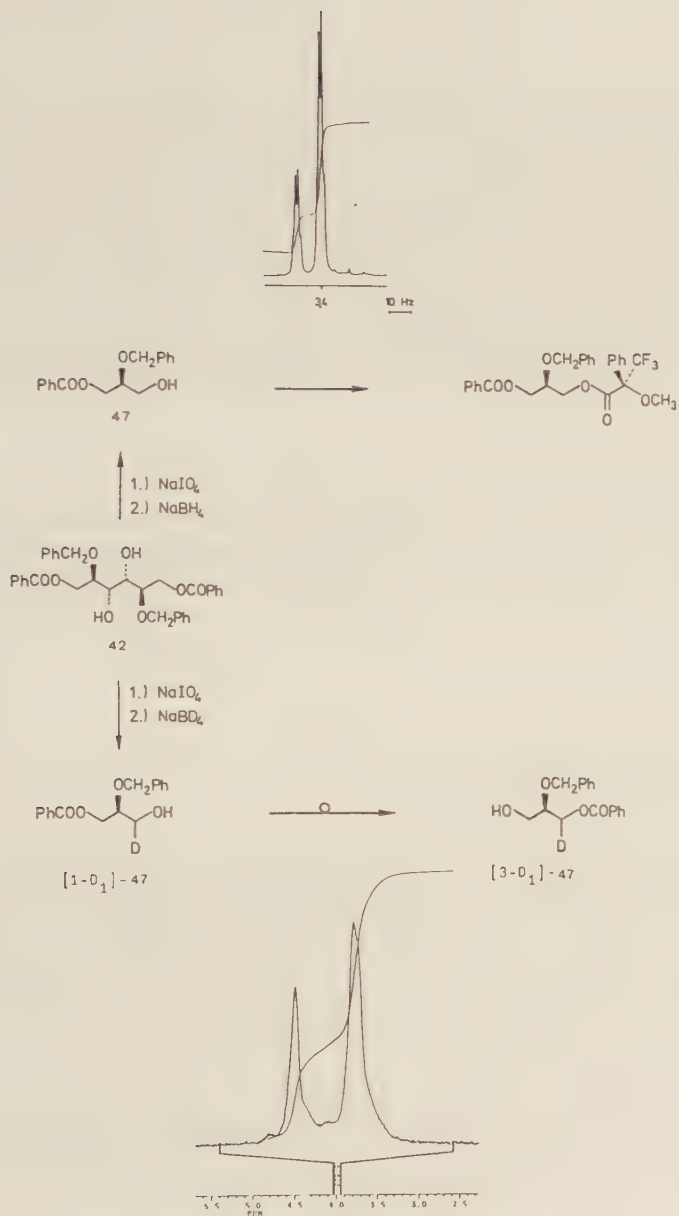
Die Reduktion mit NaBD_4 (Reaktionszeit: 45 min) ergab nach Analyse des ^2H -NMR-Spektrums einen Enantiomerenüberschuß von $80\pm 4\%$ für $[1\text{-D}_1]\text{-46}$ bei einer spezifischen Drehung von -15.3 ± 0.2 . Die spezifische Drehung des optisch reinen $[1\text{-D}_1]\text{-46}$ konnte somit zu -19.3 ± 0.8 abgeschätzt werden.

Die spezifischen Drehungen für die reine Komponente 46 stimmen im Rahmen der Meßgenauigkeit überein, was als Beweis für die Zuverlässigkeit beider Methoden zu werten ist. Voraussetzung für die Gültigkeit dieses Vergleiches ist, daß die spezifische Drehung durch Deuterium-Substitution nicht beeinflusst wird.

Für 47 ergab die Mosher-Ester-Analyse - die Signale der Methoxygruppe wurden benutzt - einen Enantiomerenüberschuß von $43\pm 2\%$. Aus der gemessenen spezifischen Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -6.1\pm 0.2$) konnte die spezifische Drehung für optisch reines 47 zu 14.3 ± 0.7^{41} berechnet werden. Die durch NaBD_4 -Reduktion erhaltene Verbindung zeigte eine spezifische Drehung von -4.5 ± 0.2 . Die Analyse des ^2H -NMR-Spektrums ergab einen Enantiomerenüberschuß von $32\pm 2\%$ für $[1\text{-D}_1]\text{-47}$. Die spezifische Drehung für die reine Komponente wurde auf -13.9 ± 0.7 abgeschätzt und stimmte mit dem über die Mosher-Ester-Analyse gefundenen im Rahmen der Meßgenauigkeit überein.

Die Substanz 48 erwies sich durch Analyse der 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren der Mosher-Ester (die tert-Butylsignale wurden verwendet) als optisch rein. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum war nur ein einfacher Signalsatz zu erkennen. Da die Signale für die Methylengruppe benachbart zur Silylgruppe im 400 MHz- ^1H -NMR-Spektrum

Abb. 11



von den anderen Signalen des Glyceringerüsts überdeckt sind, wurde in diesem Fall auf die Analyse-methode über die NaBD_4 -Reduktion verzichtet.

Da die gemessene spezifische Drehung von **49** dem Betrag nach gleich dem aus **48** dargestelltem ent-**49** (Abb.12) war, wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet. Ebenso wurde im Falle von **50** verfahren, da die spezifische Drehung mit der von Kreiser et al. angegebenen²⁵ übereinstimmte.

Die Verbindungen **48-50** waren als optisch rein anzusehen und konnten für die Synthese von **24a/ent-24a** eingesetzt werden.

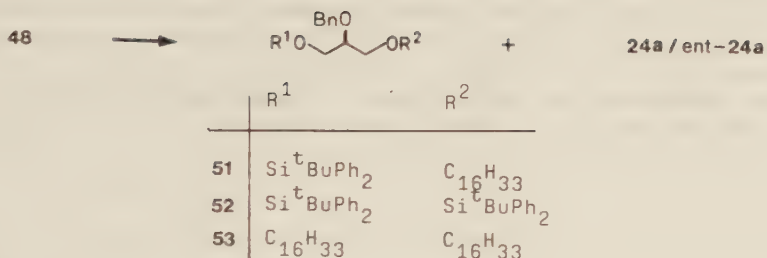
Abb.12



2.7. Versuche zur Synthese von ent-24a

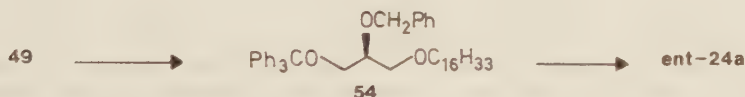
Zur Darstellung von ent-**24a** aus **48** ist zuerst die Einführung des Alkylsubstituenten notwendig. Die Alkylierung von **48** mit Hexadecylbromid bzw. Hexadecyltosylat ergab ein komplexes Gemisch, aus dem das gewünschte Produkt **51** in einer Ausbeute von 15 bzw. 34% isoliert wurde. Weitere Produkte waren der Disilylether **52**, die dialkylierte Substanz **53** und das Racemat **24a/ent-24a**. **51** wurde desilyliert zu einer racemischen Mischung von **24a** und ent-**24a**. Daraus folgt, daß **51** ebenfalls als Racemat vorlag. Die Bildung der Nebenprodukte ist auf eine Silylgruppen-Wanderung unter den basischen Bedingungen der Alkylierung zurückzuführen.⁴² **48** ist demnach als Ausgangsmaterial für die Synthese von optisch aktiven ent-**24** nicht einsetzbar.

Abb. 13



Die Umsetzung von 49 mit Hexadecylmesylat und Kaliumhydrid ergab 54 in 86 proz. Ausbeute. Die Darstellung von ent-24a aus 54 wurde von Ohno²² bereits für die enantiomere Reihe beschrieben, so daß auf die weitere Umsetzung zu ent-24a verzichtet wurde.

Abb. 14



2.8. Versuche zur Synthese von 24a

2.8.1. Durch Alkylierung des Tetraols 33

Die einfachste Synthese von 24a sollte durch selektive Alkylierung der primären Positionen in 33 und anschließende Glykolspaltung mit nachfolgender Reduktion zu 24a möglich sein (vgl. Abb.8).

Umsetzung von 33 mit einem Äquivalent Hexadecylmesylat ergab außer zurückgewonnenem 33 (47%) die gewünschte Verbindung 34 in 14 proz. Ausbeute. Die Isomeren 55 und 56 konnten zu 5 bzw. 6% isoliert werden. Daneben wurden noch 15% monoalkyliertes 57 und 6% trialkyliertes 58 gefunden. Durch Variation der Reaktionsbe-

dingungen (Lösungsmittel, Edukt:Mesylat-Verhältnis) konnte die Ausbeute an **34** nicht gesteigert werden.

Bei der Umsetzung von **33** mit Hexadecylbromid unter Phasentransfer-Bedingungen konnte **34** in 15 proz. Ausbeute isoliert werden, daneben **56** (5%), **58** (34%) und **59** (8%).

Zu vermerken ist, daß **55** unter Phasentransfer-Bedingungen nicht gefunden wurde.

Abb.15

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
	C ₁₆ H ₃₃	H	H	C ₁₆ H ₃₃	34
	C ₁₆ H ₃₃	H	C ₁₆ H ₃₃	H	55
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	H	56
	C ₁₆ H ₃₃	H	H	H	} 57
	H	C ₁₆ H ₃₃	H	H	
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	C ₁₆ H ₃₃	58
	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	59

Die oxidative Glykolspaltung von **34** gelang nach vergeblichen Versuchen mit NaIO₄ schließlich mit Bleitetraacetat in Benzol. Für die nachfolgende Natriumborhydrid-Reduktion wurde Methanol zugesetzt. Die Ausbeute an **24a** lag über beide Schritte bei 72%.

Um die Regioselektivität der Alkylierung zu verbessern, sollte in 2- und 5-Position des Mannit-Gerüsts ein sterisch anspruchsvoller Substituent eingeführt werden, der die sekundären Hydroxygruppen bei der Alkylierung abschirmen sollte.

Die Umsetzung von **12** mit Tritylchlorid nach Chaudhary⁴³ gelang nicht, obwohl die Blockierung sekundärer Hydroxygruppen beschrieben worden ist.⁴⁴

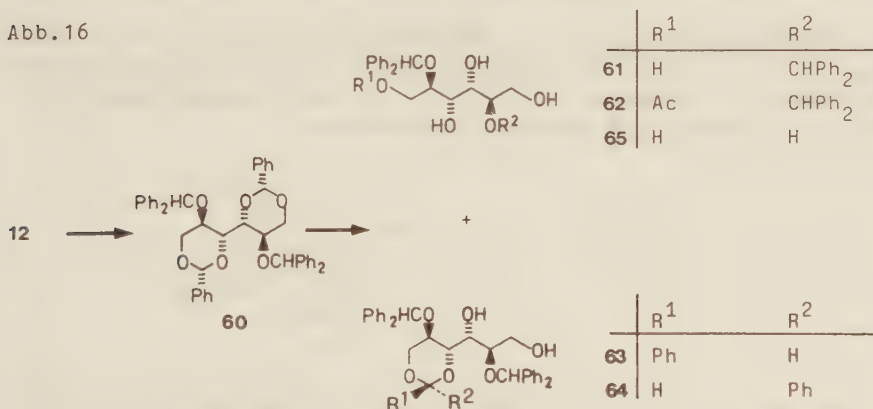
Deshalb wurde versucht, den Diphenylmethyl-Rest über die Reaktion von **12** mit Natriumhydrid/Diphenylmethylbromid einzuführen. Das gewünschte Produkt **60** konnte in einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Bei der anschließenden sauren Deacetalisierung kam es teilweise zur Abspaltung der Diphenylmethylgruppe.

Erfolgte die Reaktion mit 80 proz. Essigsäure bei 40°C, so wurde **61** in einer Ausbeute von 41% erhalten. Weiterhin wurden das Acetat **62** (23%) und die Produkte der partiellen Deacetalisierung **63** und **64** (1:3-Gemisch, 15%) isoliert.

Wurde die Umsetzung bei 70°C durchgeführt und das Rohprodukt nach Neutralisation mit Natriummethanolat⁴⁵ verseift, so konnte **61** zu 50% erhalten werden, die Acetalverbindungen **63** und **64** zu 7% und das monosubstituierte Mannit **65** in einer Ausbeute von 36%.

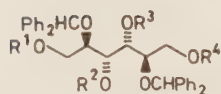
Die Struktur von **64** wurde durch NOE-Differenzspektren zugeordnet. Das Einstrahlen auf das Signal bei $\delta = 5.10$ (acetal. H) verursacht deutliche Effekte auf die Signale bei $\delta = 3.55$ (t) und 3.97 (d). Dies kann nur der Fall sein, wenn diese drei Protonen im Ring in axialer Position stehen, der Phenylring also äquatorial angeordnet ist. Derartige Effekte sind in dem NOE-Differenzspektrum von **63** (Einstrahlen auf das Signal bei $\delta = 5.80$, acetal. H) nicht zu beobachten.

Abb.16



Die Alkylierung von **61** unter Phasentransfer-Bedingungen verlief genauso unselektiv wie die Reaktion mit dem Benzylderivat **33**. Das 1,6-dialkylierte Derivat **66** wurde zu 26% isoliert. Desweiteren wurden das 1,3-Dialkylderivat **67** (12%), das 1,3,6-Trialkylderivat **68** (38%) und das 1,3,4-trialkylierte **69** (8%) gefunden.

Abb. 17



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
66	C ₁₆ H ₃₃	H	H	C ₁₆ H ₃₃
67	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	H
68	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H	C ₁₆ H ₃₃
69	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	H

Wegen der mäßigen Ausbeuten bei der Synthese von **66** wurde auf den Abbau zum Glycerin-Derivat verzichtet. Durch die Einführung des Diphenylmethyl-Restes konnte die Regioselektivität der Alkylierung nicht verbessert werden.

2.8.2. Durch Alkylierung des Tosylats **45** und des Bromids **71**

Bei der Alkylierung von **45** mit Hexadecanol entstand nicht - wie erhofft - **34**, sondern das Produkt der intramolekularen Cyclisierung, 1,4-3,6-Dianhydro-D-mannit (**70**), in einer Ausbeute von 82%. Hexadecanol wurde vollständig zurückgewonnen.⁴⁴

Abb. 18



Als weitere Möglichkeit zur Darstellung von **24a** wurde die Alkylierung des durch Öffnung der Dibenzyliden-Verbindung **32** mit NBS⁴⁶ zugänglichen Dibrom-Derivates **71** angesehen. Die bei der Öffnung gebildeten Benzoatgruppen sollten die 3- und 4-Position bei der anschließenden Alkylierung blockieren.

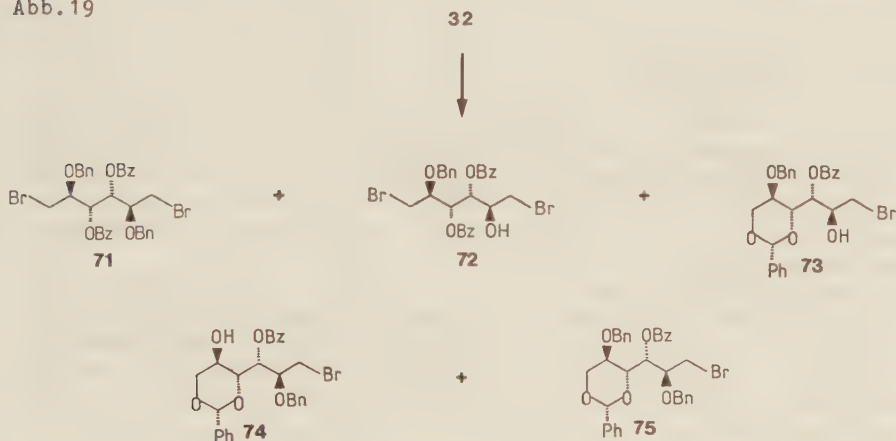
Bei der NBS-Öffnung entstanden aber neben dem erwarteten **71** (11%) die debenzylierten Verbindungen **72** (13%), **73** (6%) und **74** (10%) sowie das Monoacetal **75** (4%).⁴⁷

Durch Variation der Reaktionsbedingungen (längere Reaktionszeit, Lichtausschluß)⁴⁸ konnte die Ausbeute an **71** aus 20% gesteigert werden.

Für die Zuordnung der Struktur **73** spricht die im ^{13}C -NMR-Spektrum zu beobachtende Tieffeld-Verschiebung von CH_2-1 ($\delta = 37.12$), die durch einen fehlenden γ -Effekt (2-OH bei **73**, 2-OR bei **74**) erklärt werden kann. Die Zuordnung wird durch das ^{13}C -NMR-Spektrum von **74** gestützt, bei dem C-5 ($\delta = 61.17$) eine ähnliche Verschiebung besitzt wie bei **12** ($\delta = 60.36$).⁶⁰

Durch die schlechte Ausbeute an **71** war keine Verbesserung der Synthese von **24a** möglich, so daß dieser Syntheseweg nicht mehr verfolgt wurde.

Abb. 19

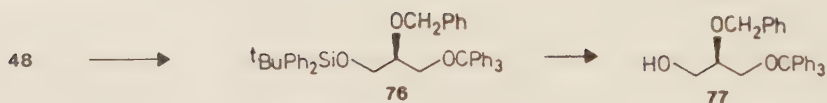


2.8.3. Versuche zur Synthese von **24a** aus **38**

Um aus Verbindungen vom Typ **38** die PAF-Vorstufe **24a** zu synthetisieren, standen prinzipiell zwei Methoden zur Verfügung:

1. Die Silylverbindung **48** konnte in die Tritylverbindung **76** umgewandelt werden (96%). Durch Desilylierung konnte **77** (=ent-**49**) in 91 proz. Ausbeute erhalten werden. Die Umwandlung in **24a** in guter Ausbeute ist bekannt.²²

Abb.20



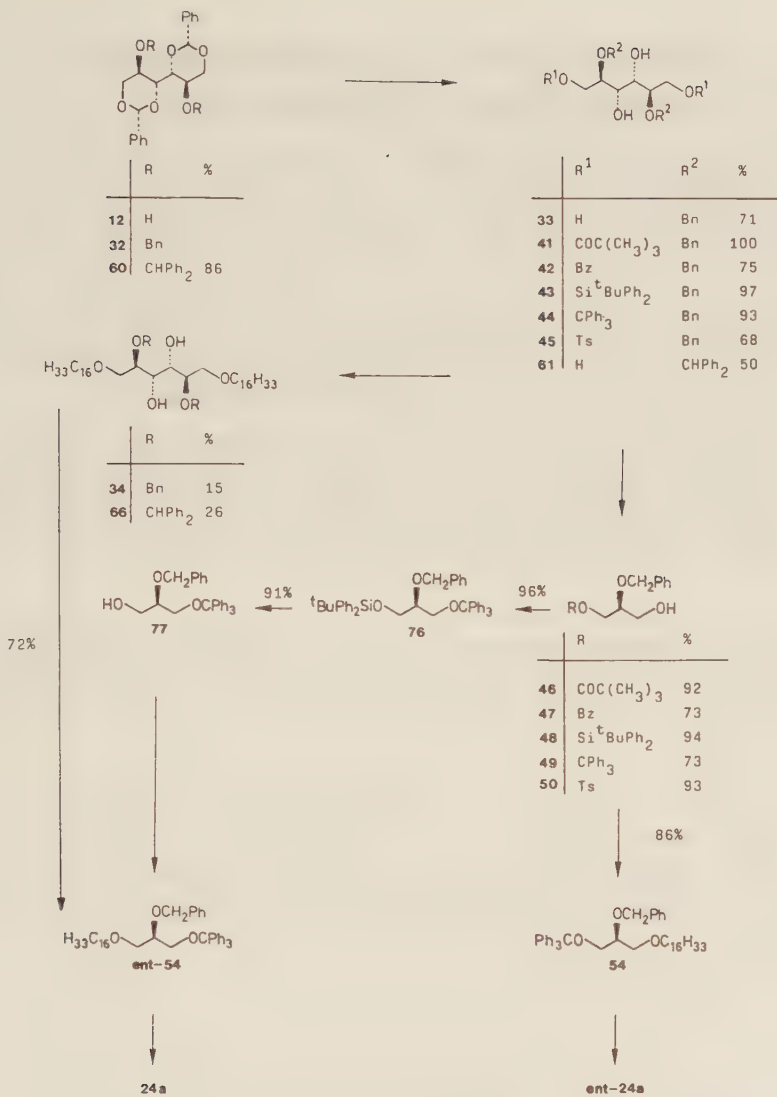
2. Die Alkylierung des Tosylats 50 führte nicht zum erwarteten Produkt.

2.9. Zusammenfassung

Es kann festgestellt werden, daß ausgehend von 1,3:4,6-Di-O-benzyliden-D-mannit (12) die Synthese von Glycerin-Derivaten in guter Ausbeute und optisch rein möglich ist, wie anhand der Verbindungen 48 - 50 bewiesen werden konnte. Bei der Darstellung von 46 und 47 trat teilweise Racemisierung aufgrund von Acylgruppen-Wanderung ein.

An der Darstellung der PAF-Vorstufen 24a und ent-24a konnte gezeigt werden, daß dieser Syntheseweg den bisher veröffentlichten in Bezug auf Variabilität und Kürze der Synthese überlegen ist; so konnte, ausgehend vom Mannit-Derivat 12, ent-24a in 6 Schritten, 24a in 5 Schritten über die Dialkylverbindung 34 und in 8 Schritten über das trisubstituierte Glycerin-Derivat 76 hergestellt werden.

Abb. 21



3. Versuche zur Synthese der "repeating units" 25 und iso-25

3.1. Biologische Bedeutung der Teichonsäuren

Die "repeating units" 25 und iso-25 sind im weitesten Sinne als Teichonsäuren aufzufassen.

Unter Teichonsäuren versteht man anionische Polymere aus Glycerinphosphat-Derivaten, Ribitphosphat oder anderen Zuckerphosphaten.

Man kann sie hauptsächlich aus der Zellwand grampositiver Bakterien isolieren^{9,49}, findet sie aber auch in Kapseln pathogener Mikroorganismen.^{6-8,50} Weiterhin spielen sie auch eine Rolle bei der Bildung von Reservestoffen in marinen Rotalgen.^{51,52}

Als Zellwandbestandteil dienen sie als Schutz vor mechanischer Beschädigung und osmotischer Lyse. Sie sind beteiligt bei der Aufnahme von Nährstoffen und wirken als Molekularsieb.⁵³ Durch Saccharid-Einheiten sind sie an die Peptidoglykan-Schicht gebunden.^{9,49}

Die Kapselpolysaccharide pathogener Mikroorganismen können auch bei gramnegativen Organismen - wie z.B. *Neisseria meningitidis* - aus Teichonsäuren bestehen.^{6-8,50} Sie bilden um die Zellwand eine Schicht aus schleimigen Material und spielen eine bedeutende Rolle für die Virulenz.⁵⁰

In marinen Rotalgen, z.B. den Rhodophyceae, konnte dephosphoryliertes 25/iso-25 entdeckt werden. Es wird vermutet, daß die Bildung dieser Substanz, dem Floridosid (2-O- α -D-Galaktopyranosyl-glycerin), über 25/iso-25 verläuft, das durch eine enzymatische Kondensation von Uridin-diphosphat-galaktose mit Glycerin-1-phosphat entstehen soll. Floridosid ist als Reservestoff der Rhodophyceae bekannt.^{51,52}

3.2. Syntheseplanung

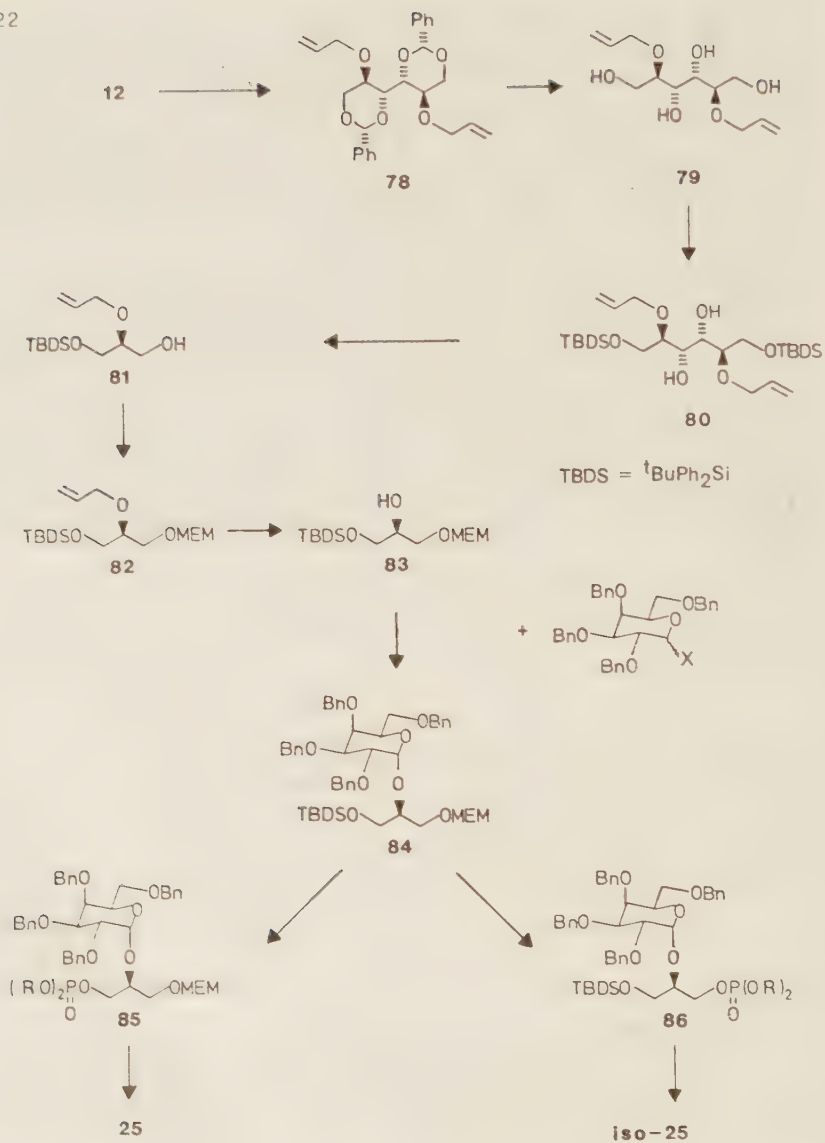
25 und iso-25 stellen eine Herausforderung für die Erprobung des in Kapitel 1.3. dargestellten Syntheschemas dar.

Der Syntheseplan ist Abb.22 zu entnehmen.

Ausgehend von 12 soll in 2- und 5-Position der Allylrest einge-

führt werden. Allylgruppen können unter milden Bedingungen mit PdCl_2 ⁵⁴ abgespalten werden, sind jedoch unempfindlich gegenüber schwachen Säuren. Durch saure Deacetalisierung sollte das Tetraol **79** zugänglich sein. Schützen der primären Hydroxyfunktionen mit der tert-Butyldiphenylsilyl-Gruppe, oxidative Glykolspaltung und Natriumborhydrid-Reduktion sollte zum Glycerin-Derivat **81** führen. Die gebildete primäre Hydroxyfunktion soll nun mit einer sterisch nicht so anspruchsvollen Schutzgruppe blockiert werden, da ansonsten die Glykosylierung behindert werden könnte. Hierfür soll die Methoxyethoxymethylgruppe (MEM) verwendet werden, da diese mit ZnBr_2 ⁵⁵ mild abgespalten werden kann. Aus **82** soll die Allylgruppe entfernt werden und in 2-Position mit einem 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-galaktose-Derivat glykosyliert werden. Hierfür stehen u.a. die Lemieux⁵⁶- und die Mukaiyama-Methode⁵⁷ zur Verfügung. Abspaltung der Silylgruppe, Phosphorylierung und vollständige Deblockierung aller funktionellen Gruppen sollte zu iso-**25** führen. Wird aus **84** zuerst die MEM-Gruppe entfernt, so sollte nach Phosphorylierung und Abspaltung aller Schutzgruppen **25** erhalten werden können.

Abb. 22



3.3 Synthese des Glycerin-Derivates 83

Allylierung von 12 mit Natriumhydrid/Allylbromid und Tetrabutylammoniumiodid als Katalysator ergab quantitativ Verbindung 78. Die Deacetalisierung unter den gleichen Bedingungen wie beim Benzylderivat 32 schlug fehl. Wurde jedoch Dowex-50 (H^+) als Protonen-Donator benutzt, so konnte das Tetraol 79 in 82 proz. Ausbeute erhalten werden. Die Silylierung wurde wie im Benzylfall durchgeführt und ergab 80 in einer Ausbeute von 95%. Die oxidative Glykolspaltung von 80 verlief mit $NaIO_4$ so langsam, daß bei Reduktion nach 4 Tagen noch Edukt zurückisoliert wurde. Wurde Bleitetraacetat in Pyridin eingesetzt, so konnte schon nach 9 h das Edukt dünnsschichtchromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden. Die anschließende Reduktion ergab 81 in 75 proz. Ausbeute. Das MEM-Derivat 82 konnte aus 81 durch Umsetzung mit MEM-Cl in Gegenwart von Diisopropylethylamin⁵⁸ mit einer Ausbeute von 98% gebildet werden. Die Abspaltung der Allylgruppe mit $PdCl_2$ ⁵⁴ verlief glatt. In 94 proz. Ausbeute konnte 83 isoliert werden.

3.4 Glykosid-Synthesen⁵⁹

Bei Glykosid-Synthesen wird eine polyfunktionelle Zuckerkomponente (Glykosyl-Donor) mit einem Alkohol (Glykosyl-Akzeptor) verknüpft. Die gewünschte Regioselektivität ist im allgemeinen dann gegeben, wenn die an der Reaktion nicht beteiligten Hydroxyfunktionen selektiv blockiert sind und am Donor das anomere Zentrum aktiviert ist.

Die Diastereoselektivität bezüglich der α/β -Verknüpfung kann über die Wahl der Nachbargruppen, des Katalysators und der aktivierenden Gruppe am anomeren Zentrum beeinflußt werden. Auch spielt die sterische Abschirmung der Akzeptor-Gruppe eine wesentliche Rolle. Für die α -Glykosid-Synthese von 84 sollte ein Tetra-O-benzylgalaktose-Derivat eingesetzt werden, da Benzylgruppen keine Nachbargruppen-Effekte zeigen und die Reaktivität des Donors erhöhen. Da 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-galaktose (87) leicht zugänglich war und schon Erfahrungen in der Durchführung von Glykosylierungen mit Glykosylbromiden und -fluoriden bestanden⁶⁰, wurde für die Darstellung von 84 auf die Methoden von Lemieux⁶¹ und von Mukaiyama⁶² zurückgegriffen.

3.4.1. Glykosid-Synthese nach Lemieux⁶¹

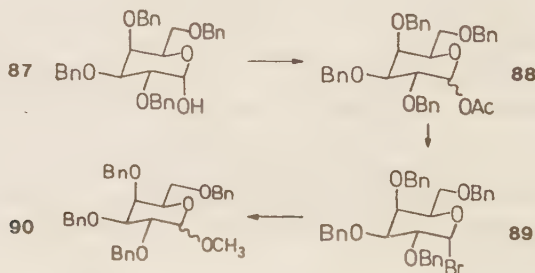
Die α -Glykosid-Synthese erfolgt hierbei über die in-situ-Anomerisierung von α -Halogenosen zu den reaktiveren β -Halogenosen, die bevorzugt zu thermodynamisch stabileren α -Glykosiden in der Glucose- und Galaktose-Reihe führen.

Für die Glykosid-Synthese wurde aus **87** mit Acetylbromid⁶⁰ bzw. aus dem Acetat **88** mit Trimethylsilylbromid⁶³ das sehr instabile Bromid **89**⁶⁴ dargestellt und sofort mit dem Glykosyl-Akzeptor umgesetzt. Als Katalysator wurde Tetrabutylammoniumbromid eingesetzt, als Base Diisopropylethylamin. Die Reaktion lieferte mit **83** als Akzeptor das gewünschte **84** in 86 proz. Ausbeute (bezogen auf einen Umsatz des Akzeptors von 30%). Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren stehen in Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur. Das β -Anomere wurde nicht gefunden, jedoch konnten **87**, vermutlich teilweise durch Hydrolyse von **89** entstanden, und das Acetat **88** isoliert werden.

Die niedrige Absolutausbeute an **84** (26%) ist wahrscheinlich auf die geringe Reaktivität des Alkohols **83** zurückzuführen. So konnte dünnstschichtchromatographisch nach 13 h noch Bromid **89** nachgewiesen werden. In einem Vergleichsexperiment wurde Methanol als Glykosyl-Akzeptor eingesetzt. Nach 12 h konnte in diesem Fall **89** im DC nicht mehr beobachtet werden. Das Methylglykosid **90** konnte zu 73% als α/β -Gemisch (ca. 5.4:1) isoliert werden.

Es zeigte sich, daß Methanol reaktiver als **83** ist. Die höhere Reaktivität ist jedoch mit einer Abnahme der Diastereoselektivität verbunden. Die Darstellung von **84** mit dieser Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht optimiert.

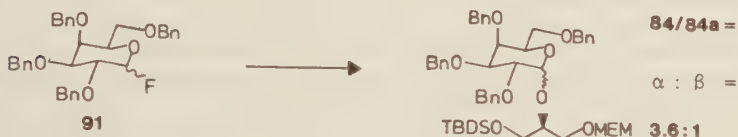
Abb.23



3.4.2. Glykosid-Synthese nach Mukaiyama⁶²

Hierbei erfolgte die Glykosylierung über eine heterogene Katalyse aus dem aus **87** leicht zugänglichen Fluorid **91**⁶⁰, das als α/β -Gemisch vorlag, was jedoch keinen Einfluß auf die α -Selektivität der Glykosylierung haben soll.⁶² Als Katalysator wurde ein Gemisch von SnCl_2 und AgClO_4 eingesetzt. Das Produkt **84** konnte in 14 proz. Ausbeute isoliert werden, erwies sich jedoch durch HPLC-Analyse als ein 3.6:1-Gemisch der α - und β -Glykoside **84** und **84a**. Das C-1-Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum von **84a** spricht klar für ein β -glykosidisches Kohlenstoffatom ($\delta = 103.17$) und unterscheidet sich stark von dem für das α -Anomere ($\delta = 96.78$). **83** konnte nicht reisoliert werden, das Fluorid **91** nur zu 21%. Dieses weist auf die Instabilität der Edukte, insbesondere des MEM-Ethers **83**, unter den Bedingungen der Lewis-Säure-katalysierten Glykosylierungsreaktion hin.

Abb.24



3.5. Deblockierung von **84**

3.5.1. Abspaltung der Silylgruppe

Die Abspaltung der Silylgruppe verlief problemlos mit TBAF⁶⁵. Der Alkohol **92** konnte in 75 proz. Ausbeute isoliert werden.

Abb.25



3.5.2. Abspaltung der MEM-Gruppe

Von Corey⁵⁸ wurde beschrieben, daß MEM-Ether mit ZnBr_2 selektiv in guter Ausbeute zu spalten sind. Wurde das Verfahren auf **84** angewendet, so entstand die deblockierte Verbindung **93** in nur 55 proz. Ausbeute. Die Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden. Vermutlich wird durch das Reagenz auch die acetalische Gruppe des Zuckers geöffnet.

Abb.26



3.6. Phosphorylierungen

Für die Einführung von Phosphatgruppen steht eine große Anzahl von Methoden zur Verfügung^{66,67}. An die zu verwendende Methode sind jedoch folgende Ansprüche zu stellen:

1. Die Phosphorylierung soll direkt zu einem stabilen Phosphorsäuretriester führen, der mit den üblichen chromatographischen Verfahren gereinigt werden kann.
2. Verwendete Schutzgruppen des Phosphorylierungsreagenzes sollen unter den gleichen Bedingungen wie die Schutzgruppen am Zucker abgespalten werden können.
3. Phosphat-Wanderungen während Schutzgruppenmanipulationen sollten nicht wahrscheinlich sein.

Diese Bedingungen schränken die Anzahl der zur Verfügung stehenden Phosphorylierungsreagentien sehr ein. Es kommen letztlich nur Reagentien vom Typ $\text{XPO}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$ in Frage, wie z. B. Dibenzylphosphat, Tetrabenzylpyrophosphat und Dibenzylphosphorochloridat.

Für die Reaktion mit Dibenzylphosphat ist die Umwandlung in das entsprechende Trichloracetimidat notwendig.⁵⁹

Neu ist die Methode unter Verwendung des Tetrabenzylpyrophos-

phates⁶⁸, die insbesondere eine Verbesserung der Phosphorylierung von Polyolen brachte.

Seit langem ist die Darstellung von Phosphaten mit dem instabilen Dibenzylphosphorochloridat bekannt.⁶⁹ Das Chloridat kann in zwei Stufen aus PCl_3 hergestellt werden,⁷⁰ Für die Phosphorylierung kann n-Butyllithium als Base verwendet werden.

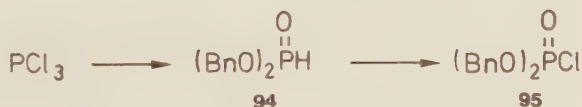
Die letzte Methode entspricht am besten den obengenannten Anforderungen, da die gleichen Schutzgruppen wie am Zucker verwendet werden, das Reagenz leicht darstellbar ist und keine Manipulationen am Alkohol mehr erforderlich sind.

3.6.1. Darstellung des Phosphorylierungsreagenzes

Wie in der Literatur beschrieben⁷⁰, wurde PCl_3 mit 3 Äquivalenten Benzylalkohol in N,N-Dimethylanilin umgesetzt. Dibenzylphosphit (94) wurde in 83 proz. Ausbeute erhalten. Die NMR-Daten (^1H -, ^{31}P -NMR) stehen in Einklang mit der Struktur.

Die Umsetzung zum Phosphorochloridat 95 kann durch Chlorierung mit N-Chlorsuccinimid (NCS) oder SO_2Cl_2 erfolgen.⁷⁰ Bei der Reaktion mit NCS konnte das gebildete Succinimid nicht vollständig aus dem Rohprodukt entfernt werden. Eine aufwendige Reinigung (z.B. durch SC) kam wegen der bekannten Instabilität nicht in Frage, so daß dieser Weg verworfen wurde. Die Chlorierung mit SO_2Cl_2 gelang problemlos. In den ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektren konnte keine Verunreinigung des Rohprodukts entdeckt werden. Das Chloridat 95 wurde vor Umsetzung mit 92 bzw. 93 stets frisch dargestellt.

Abb.27



3.6.2. Darstellung der Phosphate 96 und 97

Ausgehend von 92 wurde das Phosphat 96 durch Umsetzung mit n-Butyllithium in 30 proz. Ausbeute erhalten. Es konnten 47% des

Edukts zurückisoliert werden.

Aus 93 konnte mit der gleichen Methode 97 in 52 proz. Ausbeute dargestellt werden. Edukt konnte nicht zurück erhalten werden. Die entstandenen Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden.

Abb.28



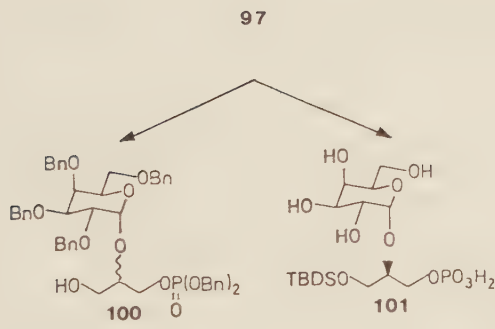
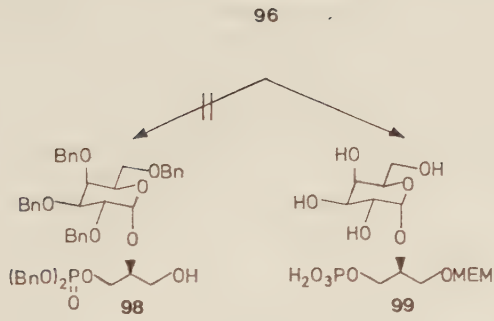
3.7. Deblockierung der Phosphate 96 und 97

Die Abspaltung der MEM-Gruppe sollte wieder mit ZnBr_2 durchgeführt werden. Bei der Umsetzung wurde jedoch ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus dem das gewünschte Produkt 98 nicht isoliert werden konnte. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen aus 96 verlief problemlos mit einer Ausbeute von 86%. Das so gebildete 99 wurde nicht weiter umgesetzt, da gezeigt werden konnte, dass die Synthese von iso-25 prinzipiell möglich ist, jedoch weitere Untersuchungen in Hinsicht auf die zu verwendenden Schutzgruppen nötig sind.

Desilylierung von 97 wie schon für 84 beschrieben führt zu einem Gemisch der isomeren α -glykosidischen Phosphate 100 in einer Ausbeute von 48%. Die Isomerisierung ist auf eine Wanderung der Phosphatgruppe unter den Bedingungen der Desilylierung zurückzuführen.⁷²

Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen zum ungeschützten Phosphat 101 (93% Ausbeute) wurde die Silylgruppe mit Kaliumfluorid in 20 proz. wässrigem Methanol abgespalten. 25 konnte in einer Ausbeute von 90% isoliert werden.

Abb. 29



3.8. Zusammenfassung

Die Synthese des Glycerin-Derivates **83** (vom Typ 3) verlief problemlos in sehr guter Gesamtausbeute. Bei der Glykosylierung zu **84** nach Lemieux war der Umsatz gering, die Selektivität und die Ausbeute an Produkt bezogen auf den Umsatz jedoch sehr gut. Die Mukaiyama-Methode ist für diese Verbindungen nicht geeignet, da das Produkt in nur geringer Ausbeute isoliert wurde, obwohl die Edukte abreagiert hatten. Die Abspaltung der MEM-Schutzgruppe aus **84** verlief unbefriedigend, **93** konnte in nur mäßiger Ausbeute isoliert werden. Die Phosphorylierungen müßten noch optimiert werden. Es erwies sich als sinnvoll, die Phosphate **96** und **97** zuerst zu hydrieren, da so ungewollte Phosphat-Wanderungen unterdrückt werden konnten.

Durch Synthese von **25** konnte gezeigt werden, daß das allgemeine Syntheseprinzip (Kapitel 1.3.) auch auf so komplizierte Systeme wie die Verbindungen **25** und iso-**25** anwendbar ist. Auf die Optimierung von Reaktionen und auf die Untersuchung weiterer Schutzgruppen-Systeme wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

4. Schlußbetrachtung

Welchen Rang besitzt das hier entwickelte Konzept im Vergleich mit der beträchtlichen Vielzahl weiterer Methoden zur Synthese optisch aktiver Glycerin-Derivate?

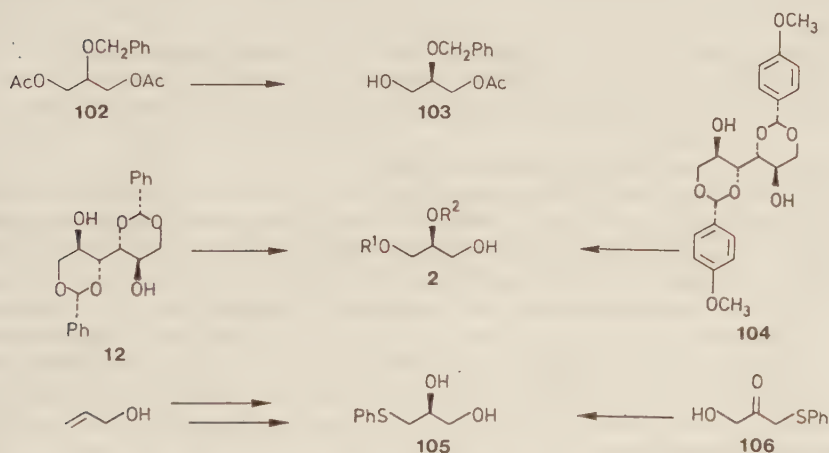
In Abb.30 sind nur die flexibelsten Verfahren aufgelistet, die ausgehend von **einer** Vorstufe in **beide** Enantiomeren-Reihen führen. Der kürzeste Weg besteht sicher in der Sharpless-Epoxidierung von Allylalkohol und der $Ti(O^iPr)_4$ -katalysierten Öffnung des intermediären Glycidols. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Ausbeuten nur mäßig sind und keine enantiomerenreinen Produkte erhalten werden. Außerdem ist die Epoxid-Öffnung auf relativ weiche Nucleophile beschränkt.

Es sei hinzugefügt, daß man aus dem Hydroxypropanon-Derivat **106** durch Reduktion mit Bäckerhefe zu **105** in beide enantiomeren Reihen gelangen kann, jedoch nur mit mäßigem Enantiomeren-Überschuß.²⁷

Die Enzym-katalysierte Esterhydrolyse führt nur im Fall des Diacetats **102** zu Glycerin-Derivaten in hoher Enantioselektivität.

Fraglich ist, ob der Verlust an optischer Reinheit^{24,25} auf einen Mangel in der Enantioselektivität des Enzyms oder in der für die Verbindungen **46** und **47** nachgewiesenen Acylgruppen-Wanderung zu suchen ist.

Abb.30



Das hier vorgestellte Konzept ist den bisher genannten Methoden überlegen, da:

1. Glycerin-Derivate enantiomerenrein synthetisiert werden können.
2. durch die große Variabilität bezüglich R^1 und R^2 die Glycerin-Derivate an die Syntheseanforderungen bei Naturstoffsynthesen angepaßt werden können.

Auf dem selben Prinzip beruht auch die Synthese von Glycerin-Derivaten aus dem Methoxy-Derivat **104**.⁷³

5. Experimenteller Teil

5.1. Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Zur Bestimmung der **Schmelzpunkte** wurde ein Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) verwendet. Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Drehwerte wurden in einem thermostatisierbaren Drehrohr (l=10 cm) gemessen (Polarimeter: Fa. Perkin-Elmer, Modell 141). Temperatur, Wellenlänge, Lösungsmittel und Konzentration werden jeweils angegeben.

NMR-Spektren wurden mit den folgenden Geräten aufgenommen:

WP-80 (Fa. Bruker, 80 MHz, ^1H -NMR),

AM-400 (Fa. Bruker, 400 MHz, ^1H -NMR; 162 MHz, ^{31}P -NMR; 100 MHz, ^{13}C -NMR).

T-60 (Fa. Varian, 60 MHz, ^1H -NMR)

Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten (ppm), bezogen auf TMS, angegeben. Als interner Standard diente undeutertes Restlösungsmittel. Für ^{31}P -NMR wurde 85 proz. H_3PO_4 in D_2O als externer Standard verwendet. Das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die Interpretation der Spektren erfolgte nach 1. Ordnung. Die Aufnahme der **IR-Spektren** erfolgte mit einem IR-Gitterspektrophotometer (Fa. Perkin-Elmer, Modell 1310). Die Konzentration betrug 1mg/40 mg KBr bzw. 5-12 mg/0.2 ml des angegebenen Lösungsmittels. Die Lösungen wurden in Ultrasilküvetten (d=2.00 cm, Fa. Hellma) vermessen.

Die **EI-Massenspektren** wurden mit den Geräten MAT-CH-5/SS100 und MAT-731/SS200 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Die **Liquid-SIMS-Messungen** wurden mit folgenden Geräten durchgeführt:

a) MAT-731/SS200 (Fa. Varian) mit modifizierter Sattelfeldionenquelle (Fa. Ion Tech Ltd.); Xenon als Primärstrahl bei 4-8 keV (=FAB-MS).

b) MAT-CH-5 (Fa. Varian) mit modifiziertem Thermoionenemitter; Cs-Ionen als Primärionenstrahl bei 4-6 keV in einem einfach fokussierenden Sektorfeld (=FIB-MS).

Es entstehen bei diesen Messungen keine Radikationen, sondern Anlagerungsprodukte (Quasi-Molekülionen). Die Matrix wird jeweils angegeben.

Die **CD-Messungen** wurden mit dem Dichrograph Mark III (FA. Jobin-

Yvon-ISA), on-line verbunden mit dem PDP-8/e-Rechner, durchgeführt.

Die **Elementaranalysen** wurden bei der Fa. Dornis und Kolbe in Mülheim/Ruhr angefertigt.

Für die **analytische Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck, Typ 60-F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm und Fa. Macherey und Nagel, Typ Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Für die reversed-phase-DC wurden mit Kieselgel beschichtete Glasplatten (Fa. Merck, Typ RP-18 F₂₅₄ S, Schichtdicke 0.25 mm) benutzt. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdatophosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühreagenz⁷⁴ mit dem Molybdän-Molybdäntrioxid-Schwefelsäure-Sprühreagenz⁷⁵ und, wenn möglich, mit einem UV-Betrachter (254 nm).

Für die **präparative Niederdruck-Säulenchromatographie (NDSC)** wurden selbstgefertigte Säulen der handelsüblichen Größen A (ca. 9 g Kieselgel), B (ca. 60 g Kieselgel) und C (ca. 240 g Kieselgel), gefüllt mit Kieselgel der Korngröße 35-70 µm (Fa. Grace) verwendet. Für die reversed-phase NDSC wurden Säulen der Größe A, gefüllt mit Kieselgel LiChroprep RP-18 der Korngröße 40-63 µm (Fa. Merck) benutzt.

Die Substanzen wurden, wenn möglich, im Laufmittel gelöst, ansonsten auf Kieselgel (5-10fache Menge) aufgezogen, auf eine Vorsäule (5-50 g Kieselgel, Korngröße 63-100 µm, Fa. ICN Biomedicals) gegeben und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. Duramat) bei 0.5-2.0 bar eluiert. **Einfache Trennungen (SC)** wurden mit Kieselgel (50-100fache Menge, Korngröße 63-100 µm, Fa. ICN Biomedicals) unter dem Druck der überstehenden Flüssigkeitssäule durchgeführt. Das Eluationsmittel ist jeweils angegeben.

Für die **analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde folgendes System benutzt:

Pumpsystem: Modell 6000 (Fa. Water Associates Inc.),

UV-Detektor: LC-3 (Fa. Pye-Unicam),

Schreiber: PM 8221 (Fa. Philips).

Für die **präparative HPLC** wurden verwendet:

Pumpsystem: Modell 64 (Fa. Knauer),

Detektor: Differential-Refraktometer (Fa. Knauer),

Schreiber: PM 8251 A (Fa. Philips).

Es wurde das Kieselgel LiChrosorb Si 100, 5 µm (Fa. Merck) benutzt. Die Bedingungen sind jeweils angegeben.

Für die unter **Feuchtigkeitsausschluß** durchgeführten Versuche wurden trockene Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet: Benzol, Dichlormethan, Diisopropylethylamin, DMF, Pyridin, Tetrachlorkohlenstoff, Toluol und Triethylamin wurden über Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt, dann in einen ausgeheizten, mit Argon gefüllten Kolben destilliert. Diethylether und THF wurden auf die gleiche Weise mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Reagenzien und Ausgangsmaterialien wurden im Ölpumpenvakuum ($P < 1.33$ Pa) mindestens 8 h getrocknet.

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die bei 120°C ausgeheizt und dann wechselweise unter Argonüberdruck und Vakuum abgekühlt wurden. Lösungsmittel, Substanzen und Reagenzien wurden mittels der Septentechnik⁷⁶ eingegeben bzw. unter Argonüberdruck vorgelegt. Während der Reaktion wurde ein stetiger Argonüberdruck aufrecht erhalten. Für kleine Ansätze wurden Injektionsgefäße (Fa. Breker) der handelsüblichen Größen 1, 2, 5, 10 ml verwendet. Die Gefäße wurden durch Aluminiumkappen mit Teflon-kaschierter Scheibe verschlossen.

Alle **Eindampfoperationen** wurden bei 40°C im Wasserstrahlvakuum mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und nachfolgendem Entfernen des Restlösungsmittels im Ölpumpenvakuum ausgeführt.

Unter **üblicher Aufarbeitung** wird die Verteilung des Reaktionsgemisches zwischen Wasser und dem angegebenen organischen Solvens, die Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat mit nachfolgender Filtration und das Eindampfen des Filtrats verstanden.

Alle angegebenen **Reaktionstemperaturen** beziehen sich auf die Temperatur des umgebenden Bades. Sind keine Angaben gemacht, so ist Raumtemperatur (20°C) gemeint.

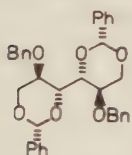
5.2. Versuche zur Synthese der PAF-Vorstufen 24a und ent-24a

5.2.1. Synthese des Tetraols 33 aus 12

32 aus 12.

Zu einer Lösung von 12 (496.3 mg, 1.39 mmol) in DMF (2.8 ml) wurde bei 0°C NaH (55-60% Suspension in Öl, 169.7 mg, 3.89 mmol) gegeben und nach 15 min Benzylbromid (415 µl, 3.49 mmol) zugespritzt. Die Reaktionsmischung wurde 45 min bei 0°C und 1.75 h bei 20°C gerührt. Übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) und NDSC (Petrol-ether-Essigester 12:1) ergaben 32 (588.8 mg, 78%).

2,5-Di-O-benzyl-1,3(R):4,6(R)-di-O-benzyliden-D-mannit (32).³⁹



Schmelzpunkt 106-107°C (aus Petrolether).

$[\alpha]_D^{20} = -35.9$ (c 1.6, CHCl₃).

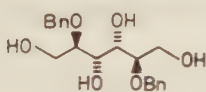
¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.35-4.39$ (8H), 4.53 (s, benzyl. H's), 5.34 (s, acetal. H's), 7.15-7.40 (Ar-H).

MS: m/z(%) = 538 (5, M⁺), 447 (3), 91 (100).

33 aus 32.

Ausgehend von 12 (9.96 g) wurde 32 wie oben beschrieben dargestellt. Das Rohprodukt wurde in einem Gemisch von H₂O (300 ml), Ethanol (100 ml) und konzentrierter HCl (17.8 ml) bei 100°C 17 h lang hydrolysiert. Neutralisation mit NaHCO₃ und normale Aufarbeitung (Essigester), sowie Kristallisation (CHCl₃-Petrolether) lieferten 33 (3.49 g). Die Mutterlauge wurde nach Abdestillieren des Solvens erneut hydrolysiert. 3.60 g 33 wurden erhalten. Gesamtausbeute: 71%.

2,5-Di-O-benzyl-D-mannit (33).



Schmelzpunkt 118-119°C (aus CHCl₃-Petrolether)(Lit.⁷⁷ 119-120°C (aus Ethanol), (Lit.⁷⁸ 115°C).

$[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (c 1.4, Ethanol) (Lit.⁷⁷ -7 (c 0.6, Ethanol), Lit.⁷⁸ -8.5 (abs. Ethanol)).

¹H-NMR (80 MHz, Pyridin-d₅): $\delta = 4.15-4.85$ (8H), 4.86 und 5.01 (J_{AB} = 11.2 Hz, benzyl. H's), 5.00-6.00 (OH), 7.20-7.60 (Ar-H).

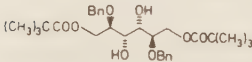
FIB-MS (Glycerin): m/z = 363 ((M+H)⁺), 181.

5.2.2. Synthese der 1,6-disubstituierten Mannit-Derivate 41-45

41 aus 33.

Zu einer Lösung von 33 (29.4 mg, 0.081 mmol) in Pyridin (115 μ l) wurde Pivaloylchlorid (20 μ l, 0.163 mmol) bei -17°C zugesetzt. Nach 1.5 h bei dieser Temperatur lieferte die übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2) reines 41 (43.0 mg, 100%).

2,5-Di-O-benzyl-1,6-bis-O-(2,2-dimethyl-propionyl)-D-mannit (41).


 $[\alpha]_D^{20} = -19.3$ (c 1.0, CHCl_3).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (s, $(\text{CH}_3)_3$), 2.66-2.80 (OH), 3.71-3.78 (2-H, 5-H), 3.88 (3-H, 4-H), 3.97 (1-H, 6-H), 4.48 (1-H', 6-H'), 4.51 und 4.71 ($J_{AB} = 11.1$ Hz, benzyl. H's), 7.25-7.35 (Ar-H); $J_{1,1'} = J_{6,6'} = 11.6$ Hz, $J_{1,2} = J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{1',2'} = J_{5',6'} = 3.7$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,5} = 7.0$ Hz.
 IR (CCl_4): 1720 cm^{-1} (C=O).

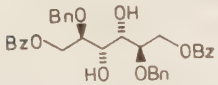
MS: m/z (%) = 422 (1, $(M-108)^+$), 91 (100).

FIB-MS (Triethylcitrat): $m/z = 663$ ($(M+Cs)^+$), 531 ($(M+H)^+$), 423.
 Gefunden: C, 67.79; H, 7.95. Für $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (530.7) berechnet: C, 67.90; H, 7.98.

42 aus 33.

Eine Lösung von 33 (30.6 mg, 0.985 mmol) und Benzoylchlorid (20 μ l, 0.172 mmol) in Pyridin (115 μ l) wurde bei -17°C 1.5 h gerührt. Übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2) und SC (Petrolether-Essigester 3:1) lieferten 42 (36.2 mg, 75%) und trisubstituiertes Produkt (2.9 mg, 5%).

1,6-Di-O-benzoyl-2,5-di-O-benzyl-D-mannit (42).


 Schmelzpunkt $89-90^{\circ}\text{C}$ (aus CHCl_3 -Essigester-Petrolether).
 $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (c 1.1, CHCl_3).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.83-2.90$ (OH), 3.86-3.92 (2-H, 5-H), 4.05 (3-H, 4-H), 4.52 (1-H, 6-H), 4.57 und 4.76 ($J_{AB} = 11.5$ Hz, benzyl. H's), 4.72 (1-H', 6-H'), 7.22-8.03 (Ar-H); $J_{1,1'} = J_{6,6'} = 12.0$ Hz, $J_{1,2} = J_{5,6} = 4.5$ Hz, $J_{1',2'} = J_{5',6'} = 3.3$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,5} = 7.5$ Hz, $J_{3,\text{OH}} = J_{4,\text{OH}} = 7.5$ Hz.

IR (CCl_4): 1715 cm^{-1} (C=O).

FIB-MS (Glycerin): $m/z = 571$ ($(\text{M}+\text{H})^+$), 553.

Gefunden: C, 71.44; H, 6.09. Für $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (570.6) berechnet: C, 71.56; H, 6.01.

1,3,6-Tri-O-benzoyl-2,5-di-O-benzyl-D-mannit

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.50\text{--}4.90$ (11H), 5.68–5.80 (m, 1H, 3-H), 7.00–7.70 (Ar-H), 7.90–8.20 (6H, o-Ar-H).

Nach Zugabe von Trichloracetylisocyanat⁷⁹:

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90\text{--}5.00$ (10H), 5.70–6.00 (2H, 3-H, 4-H), 7.00–7.60 (Ar-H), 7.80–8.10 (6H, o-Ar-H), 8.40 (1H, NH).

43 aus 33.

Zu einer Suspension von 33 (49.6 mg, 0.137 mmol) in CH_2Cl_2 wurden NEt_3 (43 μl , 0.308 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP)⁴³ (1.3 mg, 0.011 mmol in 1.1 ml CH_2Cl_2) und $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ (145 μl , 0.558 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 20°C 4 d gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung (CH_2Cl_2) konnte durch SC (Petrolether-Essigester 20:1) 43 (111.5 mg, 97%) isoliert werden.

2,5-Di-O-benzyl-1,6-bis-O-tert-butylphenylsilanyl-D-mannit (43).

$[\alpha]_D^{20} = -10.6$ (c 1.1, CHCl_3).
 $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.95–3.15 (OH), 3.55–4.20 (8H), 4.52 und 4.65 ($J_{\text{AB}} = 11.0$ Hz, benzyl. H's), 7.20–7.80 (Ar-H).

Nach Zugabe von Trichloracetylisocyanat⁷⁹:

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.50–4.14 (6H), 4.31 und 4.48 ($J_{\text{AB}} = 11.6$ Hz, benzyl. H's), 5.77 (d, $J_{2,3} = J_{4,5} = 5$ Hz, 3-H, 4-H), 7.00–7.70 (Ar-H), 8.20 (NH).

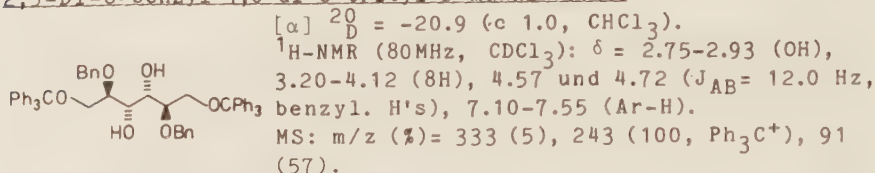
Gefunden: C, 74.50; H, 7.48. Für $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2$ (839.2) berechnet: C, 74.42; H, 7.45.

44 aus 33.

Zu einer Suspension von 33 (99.8 mg, 0.276 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurden 4-DMAP (135.7 mg, 1.111 mmol) und Tritylchlorid (340.7 mg, 1.222 mmol) hinzugefügt. Der Ansatz wurde 50.5 h bei 30°C

gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung (Diethylether), NDSC (Petrol-
ether-Essigester 5:1) konnte **44** (216.2 mg, 93%) isoliert werden.

2,5-Di-O-benzyl-1,6-di-O-trityl-D-mannit (**44**).

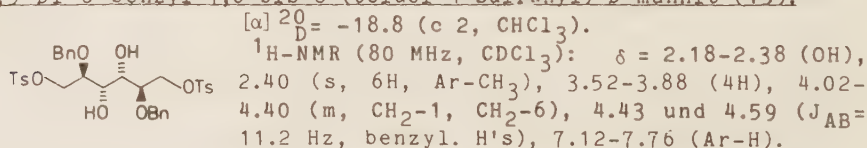


Gefunden: C, 82.20; H, 6.45. Für $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{O}_6$ (847.1) berechnet: C,
82.24; H, 6.43.

45 aus 33.

Zu einer Suspension von **33** (100.0 mg, 0.276 mmol), 4-DMAP (2.5
mg, 0.020 mmol) und 4-Toluolsulfonylchlorid (108.9 mg, 0.571
mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde Triethylamin (80 μl , 0.574 mmol)
zugespritzt. Nach 10 h bei 20°C wurde erneut 4-Toluolsulfonyl-
chlorid (27.1 mg, 0.143 mmol) zugesetzt und weitere 14 h bei 20°C
gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels ergab SC (Petrol-
ether-Essigester 2:1) **45** (126.1 mg, 68%) und trisubstituiertes
Produkt (43.0 mg, 19%).

2,5-Di-O-benzyl-1,6-bis-O-(toluol-4-sulfonyl)-D-mannit (**45**).



IR (CHCl_3): 1360, 1175 cm^{-1} (SO_2).

FIB-MS (Triethanolamin-Glycerin- LiCl): m/z = 677 ($(\text{M}+\text{Li})^+$).

Gefunden: C, 60.89; H, 5.75. Für $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{10}\text{S}_2$ (670.8) berechnet:
C, 60.88; H, 5.71.

2,5-Di-O-benzyl-1,3,6-tris-O-(toluol-4-sulfonyl)-D-mannit.

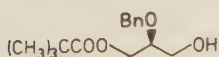
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (9H, Ar- CH_3), 3.60–4.40 (7H),
 4.48 und 4.52 (4H, benzyl. H's, AB-System), 5.08 (m, $\text{W}_{1/2}$ ca. 4
 Hz, 1H, 3-H), 7.10–7.40 (Ar-H), 7.60–7.85 (6H, o-Ar-H).

5.2.3. Oxidative Glykolspaltung mit anschließender NaBH₄-Reduktion

46 aus 41.

Zu einer Lösung von **41** (230.6 mg, 0.435 mmol) in Methanol (8.5 ml) und THF (8.5 ml) wurde NaIO₄ (219.9 mg, 1.025 mmol), gelöst in H₂O (14.5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei 20°C gerührt. Dann wurde NaBH₄ (84.8 mg, 2.243 mmol) zugefügt. Neutralisation (2 N HCl) nach 0.5 h bei 20°C, übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) und SC (Petrolether-Essigester 3:1) lieferten **46** (213.0 mg, 92%).

(S)-2-Benzoyloxy-3-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-propan-1-ol (46).



$[\alpha]_D^{20} = -16.7$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, C(CH₃)₃), 2.15-2.35 (OH), 3.50-4.03 (2-H, CH₂-1), 4.13-4.36 (m, CH₂-3), 4.62 and 4.74 (J_{AB} = 12.0 Hz, benzyl. H's), 7.35 (Ar-H).

IR (CCl₄): 1730 cm⁻¹ (C=O).

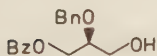
MS: m/z (%) = 266 (0.1, M⁺), 235 (1, (M-H₂COH)⁺), 181 (3, (M-COC(CH₃)₃)⁺), 91 (100), 85 (8), 57 (34).

Gefunden: C, 67.57, H, 8.25. Für C₁₅H₂₂O₄ (266.3) berechnet C, 67.65; H, 8.33.

47 aus 42.

47 wurde, wie für **46** beschrieben, aus **42** synthetisiert. Ein Gemisch von Methanol-THF-H₂O 1:1:1 wurde als Lösungsmittel verwendet. NaBH₄ wurde nach 3.5 h bei 20°C zugegeben (Reduktion: 20 min bei 20°C). SC (Petrolether-Essigester 5:1) ergab **47** (72%).

(S)-3-Benzoyloxy-2-benzoyloxy-propan-1-ol (47).



¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 2.05-2.25 (OH), 3.65 (3H), 4.37-4.53 (CH₂-3), 4.62 und 4.76 (J_{AB} = 12.0 Hz, benzyl. H's), 7.20-8.05 (Ar-H).

IR (CCl₄): 3600-3300 (OH), 1725 (C=O) cm⁻¹.

MS: m/z (%) = 286 (0.3, M⁺), 255 (2, (M-H₂COH)⁺), 105 (72), 91 (100), 77 (34).

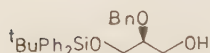
Gefunden: C, 71.17; H, 6.40. Für C₁₇H₁₈O₄ (286.3) berechnet: C,

71.31; H, 6.34.

48 aus 43.

Zu einer Lösung von **43** (3.06 g, 3.65 mmol) in Methanol (60 ml) und THF (80 ml) wurde NaIO_4 (2.46 g, 11.50 mmol), gelöst in H_2O (60 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei 20°C gerührt. Nach Filtration des Reaktionsgemisches wurde NaBH_4 (3.55 g, 93.92 mmol) bei 0°C zugefügt. Neutralisation nach 1 h bei 0°C , übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2) und SC (Petrolether-Essigester 3:1) lieferten **48** (2.89 g, 94%).

(S)-2-Benzoyloxy-3-tert-butylidiphenylsilanyloxy-propan-1-ol (48).



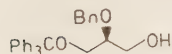
$[\alpha]_D^{20} = -24.5$ (c 1.1, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.55–3.90 (5H), 4.51 und 4.63 ($J_{\text{AB}} = 12.0$ Hz, benzyl. H's), 7.20–7.75 (Ar-H). Gefunden: C, 74.31; H, 7.59. Für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ (420.6) berechnet C, 74.24; H, 7.67.

49 aus 44.

Zu einer Lösung von **44** (19.2 mg, 0.023 mmol) in Pyridin (100 μl) wurde Bleitetraacetat (10.4 mg, 0.023 mmol) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 3.75 h bei 20°C gerührt. NaBH_4 (7.9 mg, 0.209 mmol) wurde zugefügt, und der Ansatz 3 h bei 20°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung (CH_2Cl_2) lieferte NDSC (Petrolether-Essigester 6:1) **49** (14.2 mg, 73%).

(S)-2-Benzoyloxy-3-trityloxy-propan-1-ol (49).



$[\alpha]_D^{20} = -23.5$ (c 0.8, CHCl_3).

MS: m/z (%) = 333 (2, $(\text{M}-91)^+$), 243 (100), 181 (43), 91 (92).⁴²

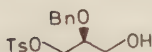
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmte mit dem von Ohno²² beschriebenen überein.

50 aus 45.

50 wurde aus **45** dargestellt, wie es für **46** beschrieben ist (in Methanol-THF- H_2O 1:1:1). NaBH_4 wurde nach 3 h zugegeben. Neutra-

lisation nach 30 min, übliche Aufarbeitung und SC (Petrolether-Essigester 2:1) lieferten **50** (93%).

(S)-2-Benzoyloxy-3-(toluol-4-sulfonyloxy)-propan-1-ol (50).



$[\alpha]_D^{20} = -30.7$ (c 1.8, CHCl_3), Lit.²⁵ $[\alpha]_D^{25} = -30.5$ (c 2.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.66$ – 1.95 (OH), 2.43 (Ar- CH_3), 3.40 – 3.90 (CH_2 -1, 2-H), 4.04 – 4.20 (m, CH_2 -3), 4.53 und 4.62 ($J_{AB} = 11.2$ Hz, benzyl. H's), 7.20 – 7.88 (Ar-H).

IR (CHCl_3): 1360 , 1170 cm^{-1} (SO_2).

MS: m/z (%) = 336 (0.5, M^+), 279 (1), 181 (1), 173 (3), 155 (7), 107 (30), 91 (100).

Gefunden: 336.1028 (MS). Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: 336.1031 .

5.2.4. Untersuchungen zur optischen Reinheit der Glycerin-Derivate 46-48

Bestimmung der optischen Reinheit von 46.

Für die Bestimmung der optischen Reinheit von **46** wurde die NaIO_4 -Spaltung von **41** wie oben beschrieben durchgeführt (3 h bei 20°C). Die resultierende Lösung wurde halbiert (Lösung A und B), NaBH_4 wurde zu beiden Lösungen zugefügt. Mischung A wurde nach 45 min bei 20°C , Lösung B nach 1.5 h neutralisiert. Von beiden Reaktionsmischungen wurde **46** isoliert wie oben beschrieben. Die Mosher-Ester⁴⁰ wurden von **46** (A und B) und von einer racemischen Mischung aus **46/ent-46** (dargestellt aus 2-Benzoyloxy-propan-1,3-diol) synthetisiert.

a.) Mosher-Ester von 46/ent-46.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$, 1.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.51 , 3.52 (OCH_3), 3.84 – 3.91 (m, 2-H), 4.06 – 4.23 , 4.31 – 4.36 und 4.52 – 4.62 (CH_2 -1, CH_2 -3, benzyl. H's), 7.24 – 7.55 (Ar-H).

b.) 46 aus Reaktion A.

$[\alpha]_D^{20} = -15.1 \pm 0.2$ (c 1.1, CHCl_3), % e.e.: 78 ± 3 (durch Ausschneiden und Wiegen der Peakflächen unter den tert-Butyl-Signa-

len in dem 400 MHz- ^1H -NMR-Spektrum der Mosher-Ester)

c.) 46 aus Reaktion B.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.7$ (c 1.1, CHCl_3), % e.e.: 57 ± 2 (bestimmt wie oben beschrieben).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (berechnet für optisch reines 46): -19.3 ± 0.8 (Experiment A), -20.7 ± 0.8 (Experiment B).

[1-D₁]-46 und [3-D₁]-ent-46 aus 41.

Die NaIO_4 -Spaltung von 41 wurde wie oben beschrieben durchgeführt. NaBD_4 wurde nach 3 h zugegeben. Neutralisation nach 45 min bei 20°C , Aufarbeitung und SC (Petrolether-Essigester 3:1) ergaben ein Gemisch von [1-D₁]-46 and [3-D₁]-ent-46 (71%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.3 \pm 0.2$.

^2H -NMR (61.4 MHz, CHCl_3): $\delta = 3.48$ und 4.07 (Verhältnis: 90:10, relativer Fehler: 4%).

Aus diesen Daten konnte $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.3 \pm 0.8$ für optisch reines 46 abgeschätzt werden.

Bestimmung der optischen Reinheit von 47.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ von 47 (hergestellt aus 42): -6.1 ± 0.2 (c 2.0, CHCl_3).

Für die Bestimmung der optischer Reinheit wurden die Mosher-Ester⁴⁰ von 47 und von einem racemische Gemisch aus 47/ent-47 (aus 2-Benzyloxy-propan-1,3-diol wie für 42 beschrieben hergestellt) synthetisiert.

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.39$ und 3.42 (2 m, OCH_3), 3.54 (2-H), 4.03 - 4.42 (CH_2 -1, CH_2 -3, benzyl. H), 6.97 - 8.06 (Ar-H).

% e.e. von 47: 43 ± 2 (durch Ausschneiden und Wiegen der Peakflächen unter den Methoxy-Signalen der Mosher-Ester bestimmt).

Aus diesen Daten konnte $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.3 \pm 0.7$ für optisch reines 47 abgeschätzt werden. (Lit.²⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9$, c 2, CHCl_3).

[1-D₁]-47 und [3-D₁]-ent-47 aus 42.

Die oxidative Spaltung von 42, gefolgt von der Reduktion, wurde wie für 47 beschrieben, durchgeführt. NaBD_4 wurde nach 7.25 h zugegeben (Reduktion: 30 min bei 20°C). SC (Petrolether-Essigester 5:1) ergab ein Gemisch von [1-D₁]-47 and [3-D₁]-ent-47

(86%).

$[\alpha]_D^{20} = -4.5 \pm 0.2$ (c 2.0, CHCl_3).

$^2\text{H-NMR}$ (61.4 MHz, CHCl_3). $\delta = 3.74$ und 4.50 (Verhältnis: 66:34, relativer Fehler: 2.5%).

Aus diesen Daten wurde $[\alpha]_D^{20} = -13.9 \pm 0.7$ für optisch reines **47** abgeschätzt.

Bestimmung der optischen Reinheit von **48**.

Für die Bestimmung der optischen Reinheit wurden die Mosher-Ester⁴⁰ von **48** (hergestellt aus **43**) und von einer racemischen Mischung von **48/ent-48** (hergestellt aus 2-Benzyloxy-propan-1,3-diol wie für **43** beschrieben) synthetisiert.

Mosher-Ester von **48/ent-48**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05, 1.06$ (2 s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.50 (m, OCH_3), $3.67\text{--}3.77$ (m, 2-H, $\text{CH}_2\text{-1}$), $4.38\text{--}4.45$ (3-H), $4.65\text{--}4.73$ (3-H'), $4.46, 4.48$ (s, benzyl. H's), $7.15\text{--}7.66$ (Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 19.16$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $26.75, 26.77$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $55.41, 55.47$ (OCH_3), $62.62, 62.70$ ($\text{CH}_2\text{-1}$), $65.06, 65.60$ ($\text{CH}_2\text{-3}$), $71.98, 72.11$ (benzyl. CH_2), $77.20, 77.00$ (C-2), $127.37, 127.43, 127.57, 127.74, 128.30, 128.37, 129.54, 129.56, 129.78$ (Ar-CH), $132.21, 132.27, 132.99, 133.13, 133.16, 137.94, 137.97$ (Ar-C), $135.51, 135.56$ (CF_3), 166.52 (COO).

Mosher-Ester von **48**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.50 (m, OCH_3), $3.67\text{--}3.79$ ($\text{CH}_2\text{-1}$, 2-H), 4.42 (3-H), 4.68 (3-H'), 4.48 (s, benzyl. H's), $7.15\text{--}7.67$ (Ar-H); $J_{2,3} = 5.5$ Hz, $J_{2,3'} = 3.0$ Hz, $J_{3,3'} = 11.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 19.18$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.77 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 55.41 (OCH_3), 62.70 ($\text{CH}_2\text{-1}$), 65.58 ($\text{CH}_2\text{-3}$), 72.10 (benzyl. CH_2), 77.20 (C-2), $127.43, 127.57, 127.60, 127.76, 128.30, 128.38, 129.57, 129.80$ (Ar-CH), $132.22, 132.99, 133.13, 137.97$ (Ar-C), 135.55 (CF_3), 166.53 (COO).

Hinweise auf das andere Isomere wurden nicht gefunden.

5.2.5. Versuche zur Synthese von ent-24a

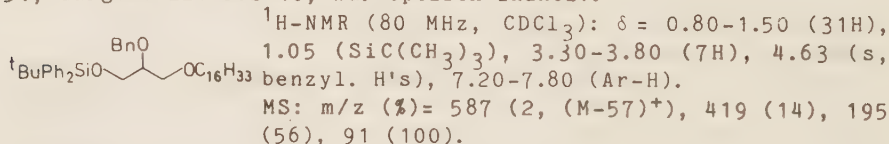
5.2.5.1. Umsetzung von 48

a.) Zu einer Suspension von NaH (55-60% Suspension in Öl, 11.1 mg, 0.254 mmol) in DMF (4 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von 48 (101.3 mg, 0.241 mmol) und Tetra-n-butylammoniumiodid (10.5 mg, 0.028 mmol) in DMF (2 ml) gegeben. Nach 1.5 h wurde Hexadecylbromid (75 µl, 0.244 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C und 21.5 h bei 20°C gerührt. Übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂), NDSC (Petrolether-Essigester 75:1) und SC (Petrolether-Essigester 10:1) lieferten 51 (23.9 mg, 15%), 52 (25.7 mg, 16%), 24a/ent-24a (12.9 mg, 13%), 53 (8.2 mg, 5%) und 48 (8.1 mg, 8%).

b.) Eine Lösung von 48 (107.1 mg, 0.255 mmol) und Hexadecyltosylat (99.7 mg, 0.252 mmol) in DMF (4 ml) wurde zu einer Suspension von NaH (55-60% Suspension in Öl, 18.2 mg, 0.417 mmol) in DMF (4 ml) gegeben. Nach 18 h bei 20°C, üblicher Aufarbeitung (CH₂Cl₂) und NDSC (Petrolether-Essigester 75:1) wurden 51 (56.3 mg, 34%), 53 (21.8 mg, 14%), 52 (1.2 mg, 1%) und 31.2 mg eines Gemisches von 24a/ent-24a und 48 isoliert.

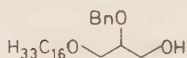
(R,S)-2-Benzoyloxy-1-tert-butylidiphenylsilyloxy-3-hexadecyloxy-propan (51).

51, dargestellt aus 48, war optisch inaktiv.



Gefunden: C, 78.08; H, 9.93. Für C₄₂H₆₄O₃Si (645.1) berechnet: C, 78.20; H, 10.00.

(R,S)-2-Benzoyloxy-3-hexadecyloxy-propan-1-ol (24a/ent-24a).



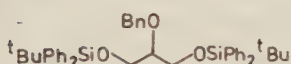
24a/ent-24a, hergestellt aus 48 (vide supra) und durch Desilylierung von 51, wie es für 77 (= ent-49) beschrieben ist (Ausbeute: 93% nach SC (Petrolether-Essigester 15:1)), erwies sich als optisch inaktiv.

The ¹H-NMR- und das Massenspektrum waren identisch mit den von Ohno²² für 24a angegebenen.

2-Benzoyloxy-1,3-bis-tert-butylphenylsilyloxy-propan (52).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.55–4.00 (5H), 4.63 (s, benzyl. H's), 7.20–7.80 (Ar-H).

MS: m/z (%) = 601 (0.2, $(\text{M}-57)^+$), 433.1656 (7.5, $(\text{M}-57-\text{PhCH}_2\text{Ph})^+$, berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}_2^+$: 433.1655), 91 (100).

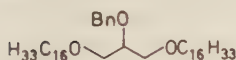


2-Benzoyloxy-1,3-di-O-hexadecyloxy-propan (53).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–1.60 (62H), 3.30–3.80 (9H), 4.68 (s, benzyl. H's), 7.25–7.45 (Ar-H).

MS: m/z (%) = 630 (0.7, M^+), 91 (100).

Gefunden: C, 79.89; H, 12.45. Für $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{O}_3$ (631.1) berechnet: C, 79.94; H, 12.46.



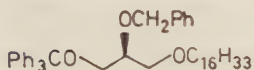
5.2.5.2. Umsetzung von 49

54 wurde aus 49, wie von Ohno²² für ent-54 beschrieben, mit NaH statt KH hergestellt. Übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2) und NDSC (Petrolether-Essigester 30:1) ergaben 54 in 86 proz. Ausbeute.

(S)-2-Benzoyloxy-1-hexadecyloxy-3-trityloxy-propan (54).

CD (CH_3CN , c 0.272 mmol/l): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 272 (–0.05), 264 nm (–0.05).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war identisch mit dem von Ohno²² angegebenen.



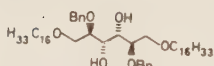
5.2.6. Versuche zur Synthese von 24a

5.2.6.1. Alkylierung von 33

a.) Zu einer Lösung von 33 (101.6 mg, 0.281 mmol) in Benzol (2 ml) wurde NaH gegeben (55–60% Suspension in Öl, 53.0 mg, 1.215 mmol), und nach 1 h bei 80°C Hexadecylmesylat (89.7 mg, 0.281 mmol), gelöst in Benzol (2 ml). Der Ansatz wurde 4 h bei 90°C und 4 h bei 20°C gerührt. Übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2), NDSC (Petrolether-Essigester 15:1) und SC (Petrolether-Essigester 5:1) ergab 34 (31.0 mg, 14%), 55 (10.3 mg, 5%), 56 (13.7 mg, 6%), 57 (25.1 mg, 15%), 58 (18.7 mg, 6%) und 47.3 mg (47%) des Edukts 33.

b.) Eine Mischung von **33** (95.3 mg, 0.263 mmol), Tetra-*n*-butylammoniumhydrogensulfat (68.7 mg, 0.202 mmol) und Hexadecylbromid (210.5 μ l, 0.689 mmol) in einem Zwei-Phasen-System von Toluol (2 ml) und 12.5 N NaOH (2 ml) wurde intensiv bei 60°C 5 h lang gerührt. Normale Aufarbeitung (CH_2Cl_2), NDSC (Petrolether-Essigester 8:1) und SC (Petrolether-Essigester) lieferte **34** (32.4 mg, 15%), **56** (11.0 mg, 5%), **58** (93.4 mg, 34%) und **59** (21.3 mg, 8%).

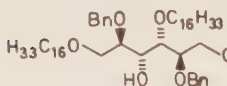
2,5-Di-O-benzyl-1,6-di-O-hexadecyl-D-mannit (**34**).



$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–1.40 (62H), 3.04–3.98 (14H), 4.61 and 4.70 (J_{AB} = 12.0 Hz, benzyl. H's), 7.30 (Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 14.10 (CH_3), 22.68, 26.12, 29.35, 29.49, 29.64, 29.69, 31.92 (CH_2), 70.24 (C-3, C-4), 71.04, 71.84, 73.01 (OCH_2), 78.94 (C-2, C-5), 127.68, 127.93, 128.35 (Ar-CH), 138.33 (Ar-C). Gefunden: C, 76.88; H, 11.20. Für $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{O}_6$ (811.3) berechnet: C, 76.99; H, 11.18.

2,5-Di-O-benzyl-1,4-di-O-hexadecyl-D-mannit (**55**).



$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.80–1.50 (62H), 3.30–3.88 (14H), 4.43–4.78 (benzyl. H's), 7.30 (Ar-H).

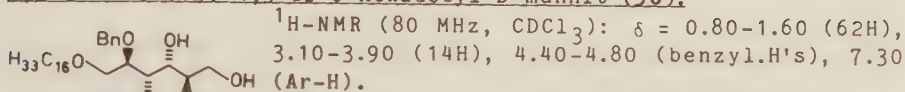
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 14.10 (CH_3), 22.68, 26.13, 26.18, 29.35, 29.50, 29.53, 29.66, 29.69, 30.33, 31.91 (CH_2), 60.80 (C-6), 71.24, 71.83, 72.01, 72.42, 72.71 (OCH_2 , C-1, benzyl. C's), 70.72 (C-3), 76.36 (C-4), 78.09, 80.30 (C-2, C-5), 127.65, 127.78, 127.94, 128.35, 128.46 (Ar-CH), 138.14, 138.39 (Ar-C).

Gefunden: C, 76.95; H, 11.15. Für $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{O}_6$ (811.3) berechnet: C, 76.99; H, 11.18.

Nach Acetylierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ = 2.00, 2.04 (OCOCH_3), 4.04–4.10 (6-H), 4.46–4.57 (6-H'), 5.33 (3-H); $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $J_{3,4}$ = 3.5 Hz, $J_{5,6}$ = 5.5 Hz, $J_{5,6'}$ = 3.0 Hz, $J_{6,6'}$ = 12.0 Hz.

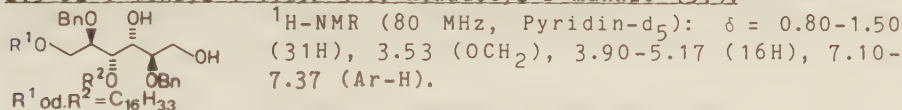
2,5-Di-O-benzyl-1,3-di-O-hexadecyl-D-mannit (56).



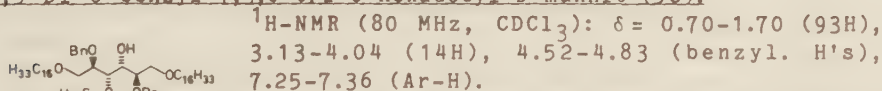
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 14.09 (CH_3), 22.68, 26.13, 26.21, 29.15, 29.35, 29.49, 29.53, 29.65, 29.69, 30.19, 31.91 (CH_2), 61.64 (C-6), 70.07, 71.55, 71.64, 71.78, 73.03 (OCH_2 , C-1, benzyl. C's), 72.01 (C-4), 76.79 (C-3), 78.15, 79.13 (C-2, C-5), 127.71, 127.80, 127.85, 128.37, 128.43 (Ar-CH), 138.09 (Ar-C).

Gefunden: C, 77.02; H, 11.23. Für $\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{O}_6$ (811.3) berechnet: C, 76.99; H, 11.18.

2,5-Di-O-benzyl-1-(oder 3)-O-hexadecyl-D-mannit (57).



2,5-Di-O-benzyl-1,3,6-tri-O-hexadecyl-D-mannit (58).

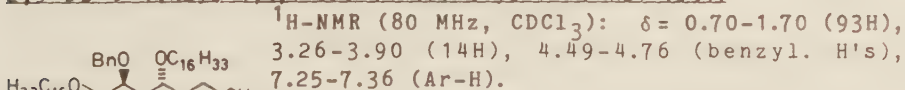


Gefunden: C, 78.90; H, 11.90. Für $\text{C}_{68}\text{H}_{122}\text{O}_6$ (1035.7) berechnet: C, 78.86; H, 11.87.

Nach Acetylierung:

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (OCOCH_3), 5.30-5.50 (4-H).

2,5-Di-O-benzyl-1,3,4-tri-O-hexadecyl-D-mannit (59).

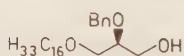


Gefunden: C, 78.90; H, 11.83. Für $\text{C}_{68}\text{H}_{122}\text{O}_6$ (1035.7) berechnet: C, 78.86; H, 11.87.

5.2.6.2 Darstellung von 24a aus 34

24a wurde aus 34, analog zur Synthese von 49 aus 44, dargestellt, aber in Benzol statt in Pyridin als Lösungsmittel. NaBH₄ wurde nach 2.75 h bei 20°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann nochmals 3.5 h bei 20°C gerührt. Methanol (0.1 ml) wurde hinzugefügt, und nach 0.5 h wurde der Ansatz wie gewöhnlich aufgearbeitet (CH₂Cl₂). Durch SC (Petrolether-Essigester 6:1) konnte 24a in einer Ausbeute von 72% erhalten werden.

(S)-2-Benzoyloxy-3-hexadecyloxy-propan-1-ol (24a).



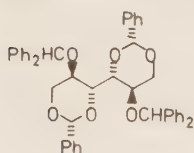
$[\alpha]_D^{20} = -12.9$ (c 1.0, CHCl₃) (Lit.¹¹ für ent-24a: 7.98 (c 5, CHCl₃)).

Das ¹H-NMR und das Massenspektrum waren identisch mit den von Ohno²² angegebenen Werten.

5.2.6.3. Darstellung des Diphenylmethylderivates 60

Eine Lösung von 12 (0.53 g, 1.47 mmol) in THF (15 ml), die NaH (55-60% Suspension in Öl, 0.69 g, 15.71 mmol) enthielt, wurde bei 20°C 45 min gerührt. Festes Tetra-n-butylammoniumiodid (1.08 g, 2.93 mmol) und Diphenylmethylbromid (1.33 g, 5.37 mmol) wurden zugegeben. Der Ansatz wurde 3.5 h bei 50°C gerührt. Filtration über Kieselgel und NDSC (Petrolether-Essigester 30:1) führten zu 60 in einer Ausbeute von 86%.

1,3(R):4,6(R)-Di-O-benzyliden-2,5-bis-O-diphenylmethyl-D-mannit (60).



¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 3.53-4.32 (8H), 5.32 (s, acetal. H's), 5.48 (s, benzyl. H's), 7.00-7.60 (Ar-H).

MS: m/z (%) = 690 (2, M⁺), 523.2122 (7, (M-CHPh₂)⁺, berechnet für C₃₃H₃₁O₆⁺: 523.2120), 167 (100).

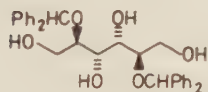
CD (CH₃CN, c 0.252 mmol/l): $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$) = 269 (-0.30), 262 (-0.30), 256 (-0.16), 250 (-0.05), 223 nm (9.61).

5.2.6.4. Saure Hydrolyse von 60

Eine Lösung von 60 (48.7 mg, 0.071 mmol) in 80 proz. wässriger Essigsäure (13 ml) wurde 34 h bei 40°C und 66 h bei 20°C gerührt. Nach Neutralisation (NaHCO_3) und normaler Aufarbeitung (CH_2Cl_2 , Essigester) ergab SC (Petrolether-Essigester 1:1) 61 (14.7 mg, 41%), 62 (9.1 mg, 23%) und ein 1:3-Gemisch (nach $^1\text{H-NMR}$) von 63 und 64 (6.5 mg, 15%). Das Gemisch 63/64 wurde mittels reversed-phase-NDSC (Methanol- H_2O 5:1) getrennt.

Wurde bei 70°C 60 (183.4 mg, 0.266 mmol) 3.5 h lang umgesetzt, die Mischung dann mit 25 proz. Essigsäure neutralisiert, mit Essigester extrahiert und das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt in Methanol (2 ml) mit NaOMe (1.7 ml einer 0.1 N methanolischen Lösung) 1.5 h gerührt, so konnte nach SC (Petrolether-Essigester 1:1 und 5:1) 61 in einer Ausbeute von 50% (68.4 mg) isoliert werden. Daneben wurden 63 und 64 (10.5 mg, 7%) sowie 65 (33.5 mg, 36%) gefunden.

2,5-Bis-O-diphenylmethyl-D-mannit (61).



Schmelzpunkt 100–101°C (aus Essigester-Petrolether).

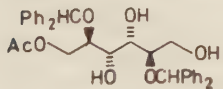
$[\alpha]_D^{20} = 4.2$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47\text{--}2.95$ (OH), 3.49–4.15 (8H), 5.55 (s, benzyl. H's), 7.27–7.48 (Ar-H).

MS: m/z (%) = 347 (2, $(\text{M}-\text{CHPh}_2)^+$), 167 (100, Ph_2CH^+).

Gefunden: C, 74.73; H, 6.70. Für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (514.6) berechnet: C, 74.69; H, 6.66.

1-O-Acetyl-2,5-bis-O-diphenylmethyl-D-mannit (62).



$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (s, COCH_3), 2.40–2.55 (OH), 3.48–4.18 (7H), 4.20–4.33 (m, $\text{CH}_2\text{-1}$), 5.52 und 5.58 (2 s, benzyl. H), 7.25–7.40 (Ar-H).

IR (CHCl_3): 1725 cm^{-1} (C=O).

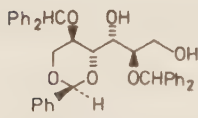
MS: m/z (%) = 389 (4, $(\text{M}-\text{CHPh}_2)^+$), 167 (100).

Gefunden: C, 73.40; H, 6.58. Für $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (556.7) berechnet: C, 73.36; H, 6.52.

1,3(S)-O-Benzyliden-2,5-bis-O-diphenylmethyl-D-mannit (63).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 3.35-4.05 (6H), 4.33-4.62 (m, 2H), 5.62 und 5.66 (2 s, benzyl. H), 5.80 (s, acetal. H), 7.25-7.35 (Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 61.26, 61.49 (CH_2), 103.72 (acetal. C).

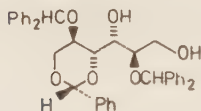


IR (CHCl_3): 3560, 3600-3300 cm^{-1} (OH).

MS: m/z (%) = 602 (1, M^+), 435 (4, $((\text{M}-\text{CHPh}_2)^+)$), 167 (100).

Gefunden: C, 77.76; H, 6.39. Für $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (602.7) berechnet: C, 77.72; H, 6.36.

1,3(R)-O-Benzyliden-2,5-bis-O-diphenylmethyl-D-mannit (64).



$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 3.33-4.26 (8H), 5.10 (s, 1H, acetal. H), 5.52 und 5.56 (2 s, benzyl. H), 7.26-7.44 (Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 61.93, 69.66 (CH_2), 100.24 (acetal. C).

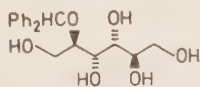
IR (CHCl_3): 3600-3200 cm^{-1} (OH).

MS: m/z (%) = 602 (0.2, M^+), 435 (6), 167 (100).

Gefunden: C, 77.70; H, 6.32. Für $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (602.7) berechnet: C, 77.72; H, 6.36.

Die Strukturzuordnung erfolgte mit Hilfe von NOE-Differenz-Spektren.

2-O-Diphenylmethyl-D-mannit (65).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, Pyridin- d_5 , DEPT): δ = 62.00, 65.50 (CH_2 -1, CH_2 -6), 70.70, 72.65, 73.30, 79.38 (C-2, C-3, C-4, C-5), 82.28 (CHPh_2), 127.53, 127.62, 127.76, 127.91, 128.67 (Ar-CH), 143.59, 144.20 (Ar-C).

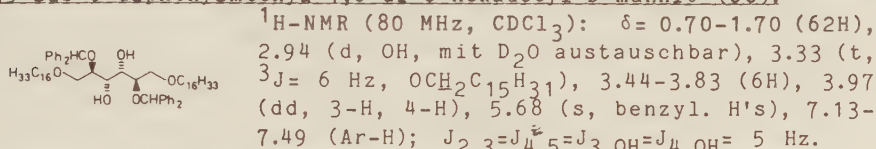
FIB-MS (Glycerin-DMSO): m/z = 393 $((\text{M}+\text{Na})^+)$, 371 $((\text{M}+\text{Na})^+)$, 167 (CHPh_2).

Gefunden: C, 65.47; H, 6.98. Für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (348.4) berechnet: C, 65.50; H, 6.94.

5.2.6.5. Alkylierung von 61

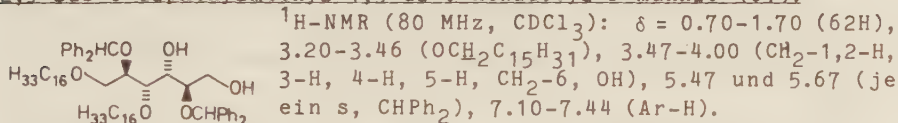
66 wurde ausgehend von 61 dargestellt, wie für die Phasentransfer-Alkylierung von 33 beschrieben. Nach NDSC (Petrolether-Essigester 8:1) und SC (Petrolether-Essigester 30:1) konnte 66 in einer Ausbeute von 26% erhalten werden. Außerdem wurden die Nebenprodukte 67 (12%), 68 (38%) und 69 (8%) isoliert.

2,5-Bis-O-diphenylmethyl-1,6-di-O-hexadecyl-D-mannit (66).



Gefunden: C, 79.84; H, 10.18. Für $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{O}_6$ (963.5) berechnet: C, 79.78; H, 10.25.

2,5-Bis-O-diphenylmethyl-1,3-di-O-hexadecyl-D-mannit (67).



Die Lage der OH-Protonen-Signale wurde durch Ausschütteln mit D_2O bestimmt.

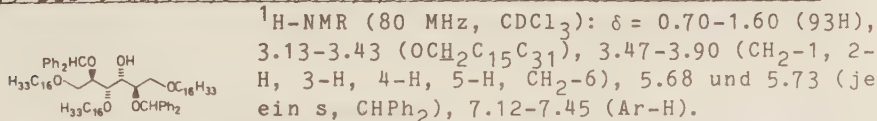
Gefunden: C, 79.80; H, 10.20. Für $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{O}_6$ (963.5) berechnet: C, 79.78; H, 10.25.

Nach Acetylierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ = 3.85 (5-H), 4.03–4.16 (CH_2 -6), 5.43 (4-H).

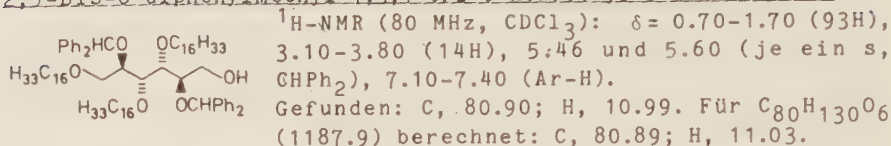
Die Struktur wurde durch ein COSY-Spektrum bestimmt.

2,5-Bis-O-diphenylmethyl-1,3,6-tri-O-hexadecyl-D-mannit (68).



Gefunden: C, 80.93; H, 11.08. Für $\text{C}_{80}\text{H}_{130}\text{O}_6$ (1187.9) berechnet: C, 80.89; H, 11.03.

2,5-Bis-O-diphenylmethyl-1,3,4-tri-O-hexadecyl-D-mannit (69).



Nach Acetylierung:

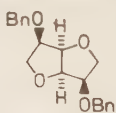
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 4.12–4.25 (CH_2 -6).

Durch diese Acetylierung wurden die Strukturen von 68 und 69 zugeordnet.

5.2.6.6. Alkylierung des Tosylats 45

Zu einer Lösung von Hexadecanol (63.7 mg, 0.283 mmol) in DMF (3 ml) wurde NaH (22.0 mg, 55–60% Suspension in Öl, 0.504 mmol) gegeben, und es wurde 50 min gerührt. Nach Zugabe des Tosylats wurde auf 80°C erwärmt und 3.5 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung konnte durch SC (Petrolether-Essigester 8:1) 70 (33.6 mg, 82%) isoliert werden. Hexadecanol wurde quantitativ zurückisoliert.

1,4:3,6-Dianhydro-2,5-di-O-benzyl-D-mannit (70).



Schmelzpunkt 65–67°C (Lit.⁷⁷ 66–68°C)
[α]_D²⁰ = +152 (0.9, CHCl_3) (Lit.⁷⁷ +154)

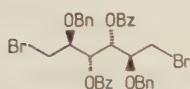
5.2.6.7. NBS-Öffnung von 32

Ein Gemisch von 32 (400.0 mg, 0.750 mmol), BaCO_3 (170 mg, 0.863 mmol) und NBS (307.1 mg, 1.725 mmol) in $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ (0.5 ml) und CCl_4 (2.0 ml) wurde 45 min gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung ergab NDSC (Petrolether-Essigester 12:1, 6:1) 71 (58.0 mg, 11%), 72 (60.0 mg, 13%), 73 (21.8 mg, 6%), 74 (37.3 mg, 10%) und 75 (17.0 mg, 4%).

Durch Lichtausschluß und Verlängerung der Reaktionszeit auf 3 d konnte aus 32 (100.0 mg, 0.186 mmol) 71 in einer Ausbeute von 20% (25.2 mg) nach NDSC (Petrolether-Essigester 12:1) isoliert wer-

den.

3,4-Di-O-benzoyl-2,5-di-O-benzyl-1,6-di-desoxy-1,6-di-brom-D-mannit (71).



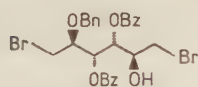
Schmelzpunkt 117-119°C.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 3.30-3.70 (CH_2 -1, CH_2 -6), 3.90-4.10 (2-H, 5-H), 4.52 und 4.70 (AB-System, $|J|$ ca. 11 Hz, benzyl. H's), 5.80 ("d", J = 6 Hz, 3-H, 4-H), 7.10-7.60 (p- und m-Ar-H), 7.90-8.10 (o-Ar-H).

MS: m/z (%) = 497 (3), 499, (6), 501 (3), 105 (100).

Gefunden: C, 58.60; H, 4.70; Br, 22.87. Für $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Br}_2$ (696.4) berechnet: C, 58.64; H, 4.63; Br, 22.95.

3,4-Di-O-benzoyl-2-O-benzyl-1,6-di-desoxy-1,6-di-brom-D-mannit (72).



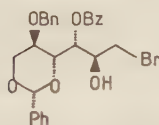
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 3.30-3.60 (CH_2 -1, CH_2 -6), 3.70-4.10 (2-H, 5-H), 4.50 und 4.70 (AB-System, $|J|$ ca. 11 Hz, benzyl. H's), 5.50-5.80 (3-H, 4-H), 7.00-7.80 (p- und m-Ar-H), 7.90-8.10 (o-Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 31.54, 35.50 (CH_2 -1, CH_2 -6), 69.55 (C-5), 71.74, 72.20, 75.84 (C-2, C-3, C-4), 72.70 (benzyl. C), 133.70, 133.93 (p-Ar-CH), 136.74 (Ar-C), 165.31, 166.39 (COO).⁸⁰

FAB-MS (Glycerin-DMSO): m/z = 609, 607, 605 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 501, 499, 497.

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Br}_2$ (606.3)

3-O-Benzoyl-5-O-benzyl-4,6(R)-O-benzyliden-1-desoxy-1-brom-D-mannit (73).



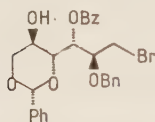
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (OH), 3.41-3.64 (4H), 4.17-4.29 (3H), 4.36 und 4.45 (je ein benzyl. H, $J_{\text{A,B}}$ = 11.0 Hz), 5.49 (acetal. H), 5.62 (dd, 3-H, $J_{2,3}$ = 8.0 Hz, $J_{3,4}$ = 2.0 Hz), 7.11-7.49 (Ar-H), 8.01-8.04 (o-Ar-H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 37.12 (CH_2 -1), 67.75, 69.38, 71.30, 78.32 (C-2, C-3, C-4, C-5), 69.49, 72.60 (CH_2 -6, benzyl. C), 101.29 (acetal. C), 133.60 (p-Ar-CH), 137.36 (Ar-C), 165.73 (COO).⁸⁰

MS: m/z (%) = 269, 271 (2), 105 (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Br}$ (527.4).

3-O-Benzoyl-2-O-benzyl-4,6(R)-O-benzyliden-1-desoxy-1-brom-D-mannit (74).



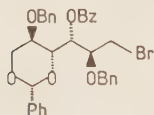
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.42-3.72 (4H), 4.02 (dd, 1H), 4.20-4.28 (2H), 4.51 und 4.75 (je ein benzyl. H, $J_{A,B}$ = 11.0 Hz), 5.32 (acetal. H), 5.50 (dd, 3-H, $J_{2,3}$ = 12.0 Hz, $J_{3,4}$ = 3.0 Hz), 7.14-7.60 (Ar-H), 7.98-8.06 (o-Ar-H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 33.27 (CH_2 -1), 61.17 (C-5), 70.30, 72.50 (CH_2 -6, benzyl. C), 71.71, 73.51, 79.81 (C-2, C-3, C-4), 101.21 (acetal. C), 134.01 (p-Ar-CH), 137.12, 137.44 (Ar-C), 167.52 (COO).⁸⁰

MS: m/z (%) = 526, 528 (3, M^+), 419, 421 (2), 377, 379 (2), 105 (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Br}$ (527.4).

3-O-Benzoyl-2,5-di-O-benzyl-4,6(R)-O-benzyliden-1-desoxy-1-brom-D-mannit (75).



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.40-3.65 (4H), 4.05-4.14 (2H), 4.18-4.25 (1H), 4.33 und 4.47, 4.57 und 4.77 (je ein Paar von benzyl. H's, $J_{A,B}$ = 11.0 Hz), 5.32 (acetal. H), 5.78 (dd, 3-H), 7.15-7.60 (Ar-H), 8.01-8.04 (o-Ar-H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 33.26 (CH_2 -1), 69.51, 72.69, 73.22 (CH_2 -6, benzyl. C's), 68.05, 70.53, 76.02, 77.93 (C-2, C-3, C-4, C-5), 101.04 (acetal. C), 133.49 (p-Ar-CH), 137.51 (Ar-C), 165.52 (COO).⁸⁰

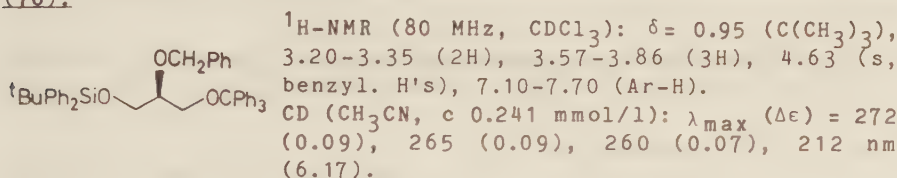
$\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{Br}$ (617.6).

5.2.6.8. Versuche zur Synthese von 24a aus 38

76 aus 48.

76 wurde aus 48 nach dem Verfahren für die Tritylierung von 33 zu 44 hergestellt (22.5 h bei 35°C). Übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) und SC (Petrolether-Essigester 25:1) lieferte 76 in 96 proz. Ausbeute.

(S)-2-Benzoyloxy-1-tert-butyl-diphenylsilyloxy-3-trityloxy-propan (76).

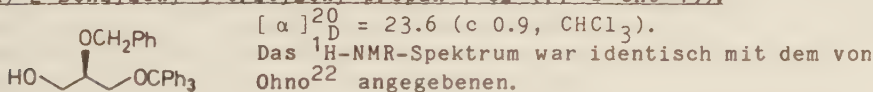


Gefunden: C, 81.60; H, 6.90. Für C₄₅H₄₆O₃Si (662.9) berechnet: C, 81.53; H, 6.99.

77 aus 76.

76 (69.0 mg, 0.104 mmol) wurde in THF (410 µl) mit Tetra-n-butylammoniumfluorid-trihydrat (65.1 mg, 0.206 mmol) 6 h bei 20°C umgesetzt. Nach normaler Aufarbeitung (CH₂Cl₂) ergab SC (Petrolether-Essigester 15:1) die Verbindung 77 (=ent-49) (40.0 mg, 91%).

(R)-2-Benzoyloxy-3-trityloxy-propan-1-ol (77 = ent-49).



Versuch zur Darstellung von 24a aus 50

Zu einer Suspension von NaH (55-60% Suspension in Öl, 4.0 mg, 0.092 mmol) in DMF (6 ml) wurde eine Lösung von Hexadecanol (21.2

mg, 0.084 mmol) und Tetra-n-butylammoniumiodid (16.6 mg, 0.045 mmol) in DMF (4 ml) sowie eine Lösung von 50 (29.2 mg, 0.087 mmol) in DMF (4 ml) bei 20°C zugespritzt. Übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) nach 19 h ergab mittels NDSC (Petrolether-Essigester 15:1) Hexadecanol (19.0 mg, 90%) und 7.9 mg eines nicht zu identifizierenden Produktes mit folgenden Daten:

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 4.46 (s, 2H), 4.55-4.80 (m, 5H), 7.35 (5H, Ar-H).

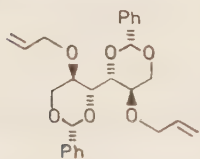
Das Massenspektrum zeigt den Peak höchster Masse bei m/z (%) = 502 (0.1), ferner 235 (5) und 91 (100).

5.3. Versuche zur Synthese der "repeating units" 25 und iso-25

5.3.1. Allylierung von 12

Zu einer Lösung von 12 (73.1 mg, 0.202 mmol) in DMF (3 ml) wurde NaH (55-60% Suspension in Öl, 25.0 mg, 0.573 mmol) gegeben. Nach 1.25 h bei 20°C wurden Tetra-n-butylammoniumiodid (38.9 mg, 0.105 mmol), gelöst in DMF (1 ml), und Allylbromid (70 µl, 0.817 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei 50°C gerührt. Übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂) und NDSC (Petrolether-Essigester 6:1) lieferten 78 (89.4 mg, 100%).

2,5-Di-O-allyl-1,3(R):4,6(R)-di-O-benzyliden-D-mannit (78).



Schmelzpunkt 59-60°C (aus Aceton-Petrolether).

$[\alpha]_D^{20} = -40.9$ (c 4.7, CHCl₃).

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 3.50-4.60 (12H), 5.00-5.35 (m, H₂C=CH-), 5.48 (s, acetal. H's), 5.62-6.15 (m, H₂C=CH-), 7.25-7.60 (Ar-H).

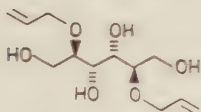
MS: m/z (%) = 438 (11, M⁺), 437 (5), 397 (6), 219 (50), 41 (100). Gefunden: 438.2041 (MS). Berechnet für C₂₆H₃₀O₆: 438.2042.

5.3.2. Saure Deacetalisierung von 78

Eine Lösung von 78 (65.0 mg, 0.148 mmol) in H₂O (1.0 ml) und Ethanol (3.2 ml) wurde in Anwesenheit von Dowex-W50 (H⁺, 1.0 g in

0.5 ml H₂O) 1 h bei 100°C gerührt. Nach Neutralisation (NaHCO₃), Filtration und Eindampfen, welches dreimal mit Toluol wiederholt wurde, lieferte SC (Petrolether-Essigester-Ethanol 15:15:1) 79 (31.7 mg, 82%).

2,5-Di-O-allyl-D-mannit (79).



Schmelzpunkt 77-78°C (aus Aceton-Petrolether).

$[\alpha]_D^{20} = -25.4$ (c 0.8, Ethanol).

¹H-NMR (80 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 3.40-4.04$ (8H), 4.05-4.25 (m, H₂C=CHCH₂), 5.00-5.45 (m, H₂C=CHCH₂), 5.70-6.25 (m, CH₂=CHCH₂).

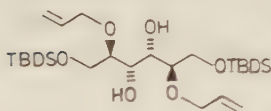
FIB-MS (Glycerin): m/z = 285 ((M+Na)⁺), 263 ((M+H)⁺), 205.

Gefunden: C, 55.00; H, 8.53. Für C₁₂H₂₂O₆ (262.3) berechnet: C, 54.95; H, 8.45.

5.3.3. Silylierung von 79

Die Silylierung von 79 zur Darstellung von 80 wurde wie für 48 beschrieben durchgeführt. Nach 18.5 h erfolgte die übliche Aufarbeitung (CH₂Cl₂). SC (Petrolether-Essigester 20:1) ergab 80 in 95 proz. Ausbeute.

2,5-Di-O-allyl-1,6-di-O-tert-butyl-diphenylsilylanyl-D-mannit (80).



$[\alpha]_D^{20} = -17.4$ (1, CHCl₃).

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (C(CH₃)₃), 3.15 (d, 2 OH), 3.45-4.32 (CH₂-1, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, CH₂-6, CH₂CH=CH₂), 4.97-5.35 (CH₂CH=CH₂), 5.60-6.16 (CH₂CH=CH₂), 7.20-7.85 (Ar-H).

MS: m/z (%) = 681 (1, M⁺-57), 349 (18), 241 (40), 223 (16), 221 (32), 199 (60), 163 (58), 135 (64), 41 (100).

FAB-MS (NaI, Glycerin): m/z = 761 ((M+Na)⁺), 721 ((M+H-H₂O)⁺).

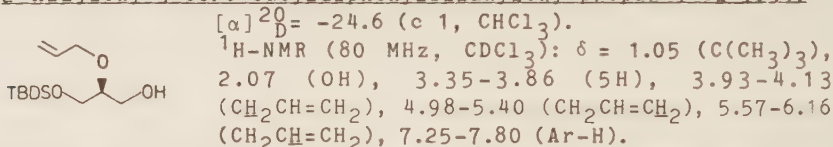
Gefunden: C, 71.46; H, 7.96. Für C₄₄H₅₈O₆Si₂ (739.1) berechnet: C, 71.50; H, 7.91.

5.3.4. Oxidative Glykolspaltung von 80 mit anschließender NaBH_4 -Reduktion

a.) Die Umsetzung von 80 erfolgte analog zu der Darstellung von 41. Reduktion nach 4 d bei 20°C , übliche Aufarbeitung (CH_2Cl_2) und SC (Petrolether-Essigester 15:1) ergab 81 in 65 proz. Ausbeute sowie ein Gemisch von 80 und 81.

b.) Die Umsetzung von 80 analog zur Darstellung von 44 (NaBH_4 -Reduktion nach 9 h) ergab nach SC (Petrolether-Essigester 20:1) 81 in einer Ausbeute von 75%.

(S)-2-Allyloxy-3-tert-butyldiphenylsilyloxy-propan-1-ol (81).



MS: m/z (%) = 313 (2, M^+ -57), 255 (4), 235 (38), 199 (40), 195 (46), 179 (82), 165 (74), 163 (48), 135 (30), 117 (88), 41 (100).
Gefunden: C, 71.18; H, 8.15. Für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ (370.6) berechnet: C, 71.31; H, 8.16.

Die optische Reinheit wurde durch Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Mosher-Ester von 81 und des Racemats 81/ent-81 - dargestellt aus 79 durch Glykolspaltung, Reduktion und Silylierung - zu 100% bestimmt. Es wurde das Signal der tert-Butyldiphenylsilylgruppe ausgewertet. Es konnte kein Hinweis auf ent-81 gefunden werden.

Mosher-Ester von 81.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Mosher-Ester von 81/ent-81.

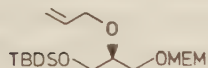
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03, 1.04$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

5.3.5. Darstellung des MEM-Ethers 82

Eine Lösung von 81 (257.2 mg, 0.695 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei 20°C 4 h mit Diisopropylethylamin (240 μl , 1.402 mmol) und MEM-Cl (160 μl , 1.401 mmol) umgesetzt. Nach Eindampfen ergab SC (Petrol-

ether-Dioxan 25:1) **82** (313.1 mg, 98%).

(S)-2-Allyloxy-1-tert-butyldiphenylsilyloxy-3-methoxyethoxymethyloxy-propan (82).



$[\alpha]_D^{20} = -9.2$ (c 2, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.35 (OCH_3), 3.40-3.85 (9H), 3.96-4.16 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.70 (s, acetal. H's), 4.95-5.40 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.60-6.15 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.25-7.80 (Ar-H).

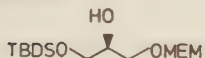
MS: m/z (%) = 401 (0.2, M^+-57), 295 (1), 257 (10), 199 (18), 163 (8), 135 (8), 91 (40), 89 (76), 59 (100).

Gefunden: C, 67.99; H, 8.43. Für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ (458.7) berechnet: C, 68.08; H, 8.35.

5.3.6 Abspaltung der Allylgruppe

82 (448.7 mg, 0.980 mmol) wurde in einer 0.1 molaren Lösung von Natriumacetat in Essigsäure- H_2O =20:1 mit PdCl_2 (276.5 mg, 1.559 mmol) 13.5 h bei 20°C umgesetzt. Nach Neutralisation mit 25 proz. Ammoniak-Lösung wurde wie gewöhnlich aufgearbeitet. SC (Petrol-ether-Essigester 5:1) ergab **83** (384.3 mg, 94%).

(S)-1-tert-Butyldiphenylsilyloxy-3-methoxyethoxymethyloxy-propan-2-ol (83).



$[\alpha]_D^{20} = -6.4$ (c 2, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.70- 2.80 (OH), 3.35 (OCH_3), 3.40-4.00 (9H), 4.70 (s, acetal. H's), 7.25-7.80 (Ar-H).

IR (CHCl_3): 3560, 3600-3300 cm^{-1} .

FAB-MS (Triethylcitrat): m/z = 457 ($(\text{M}+\text{K})^+$), 441 ($(\text{M}+\text{Na})^+$), 419 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

Gefunden: C, 65.89; H, 8.20. Für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ (418.6) berechnet: C, 65.99; H, 8.19.

5.3.7. Glykosylierungen

Mit **83** als Akzeptor.

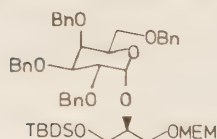
a.) Aus **87** (1.632 g, 3.02 mmol) wurde mit Acetylbromid in Aceto-

nitril das Bromid **89** hergestellt⁶⁰ und direkt mit **83** (0.855 g, 2.04 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (0.976 g, 3.03 mmol) in einer Lösung von Diisopropylethylamin (520 μ l, 3.02 mmol) und CH_2Cl_2 (18 ml) 13 h bei 40°C umgesetzt. Das DC (Petrolether-Essigester 3:1, Petrolether-Dioxan 5:1) zeigte danach **84**, **83**, **87**, **88** und **89**. **89** zersetzte sich jedoch bei der chromatographischen Trennung (s.u.). Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches ergaben NDSC (Petrolether-Essigester 4:1) und SC (Petrolether-Dioxan 20:1) **83** (595.4 mg, 70% bez. auf eingesetztes **83**), **84** (500.0 mg, 26% bez. auf **83**, 86% bez. auf eingesetztes **83**), **87** (347.7 mg, 21%), **88** (250.4 mg, 14%) und **87** (vermutlich aus **89** durch Hydrolyse entstanden, 438.2 mg, 21%).

b.) Zu einer Suspension von AgClO_4 (397.7 mg, 1.918 mmol), SnCl_2 (211.0 mg, 1.113 mmol) und Molekularsieb (4Å, pulverisiert, 300.5 mg) in Diethylether (18 ml) wurde bei -20°C eine Lösung von **83** (0.781 g, 1.868 mmol) sowie **91**⁶⁰ (1.209 g, 2.231 mmol) in Diethylether (18 ml) zugespritzt. Es wurde 1 h bei -20°C gerührt, dann mit H_2O (5 ml) versetzt und auf 20°C erwärmt. Nach Neutralisation mit ges. NaHCO_3 -Lösung und üblicher Aufarbeitung (Diethylether) ergab NDSC (Petrolether-Essigester-iso-Propanol 12:1:0.1 und Petrolether-Essigester 3:1) ein Gemisch von **84** und **84a** (243.7 mg, 14%, Verhältnis ca. 3.6:1 laut analyt. HPLC, Laufmittel s.u., Durchflußrate: 1 ml/min) sowie **91** (253.3 mg, 21%).

Eine Probe des Gemisches **84/84a** wurde mittels präparativer HPLC (iso-Octan-tert-Butylmethylether-iso-Propanol 10:1:0.1, Durchflußrate: 10 ml/min) getrennt.

(S)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-1-tert-butyl-diphenylsilyloxy-3-methoxyethoxymethyloxy-propan (**84**).



$[\alpha]_D^{20} = +30.3$ (c 1, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.27-3.30 (1H), 3.33 (OCH_3), 3.42-3.48 (3H), 3.57-3.61 (2H), 3.65-3.76 (2H), 3.79-4.05 (7H), 4.20-4.90 (benzyl. H's), 4.67 (acetal. H's), 5.19 (1'-H, $J_{1',2'} = 3.5$ Hz), 7.13-7.65 (Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 19.20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.82 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 58.95 (OCH_3), 63.76, 66.67, 67.39, 68.60 (CH_2), 69.09 (CH), 71.68, 72.67, 73.01, 73.32 74.75 (CH_2), 75.00, 76.33, 78.82

(CH), 95.73 (acetal. CH₂), 96.78 (C-1'), 127.35, 127.41, 127.53, 127.68, 128.11, 128.19, 128.26, 129.63, 135.55 (Ar-CH), 133.38, 138.04, 138.76, 138.78, 138.91 (Ar-C).

Gefunden: C, 72.79; H, 7.33. Für C₅₇H₆₈O₁₀Si (941.3) berechnet: C, 72.74; H, 7.28.

(S)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-8-D-galaktopyranosyloxy)-1-tert-butyl-diphenylsilyloxy-3-methoxyethoxymethyloxy-propan (84a).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, DEPT): δ = 19.16 (C(CH₃)₃), 26.82 (C(CH₃)₃), 58.89 (OCH₃), 62.68, 66.58, 67.42, 68.57, 71.69, 72.56, 73.24, 74.51, 74.94 (CH₂), 73.00, 73.47, 78.11, 79.37, 82.11 (CH), 95.68 (acetal. CH₂), 103.17 (C-1'), aromat. C's.

Für die Darstellung und spektroskopischen Eigenschaften von 87, 88, 89 und 91 vergleiche Lit.⁶⁰ und dort angegebene Zitate.

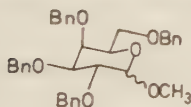
Mit Methanol als Akzeptor.

89, hergestellt aus 88 (19.0 mg, 0.033 mmol) mit Trimethylsilylbromid⁶³, wurde mit Tetrabutylammoniumbromid (10.5 mg, 0.033 mmol) und Methanol (1.5 µl, 0.037 mmol) in einer Lösung von Diisopropylethylamin (65 µl, 0.380 mmol) und CH₂Cl₂ (200 µl) 12 h bei 20°C umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung (CH₂Cl₂) ergab SC (Petrolether-Essigester 15:1) 90 (13.3 mg, 73%).

Mit Hilfe der analytischen HPLC (iso-Octan-tert-Butylmethylether-Ethanol 400:50:2.5, Durchflußrate: 1 ml/min) konnte das Anomerenverhältnis zu α:β = 5.4:1 bestimmt werden.

Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galaktopyranosid (90).

Die spektroskopischen Daten entsprachen den in Lit.⁶⁰ angegebenen.



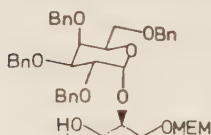
5.3.8. Deblockierung von 84

5.3.8.1. Abspaltung der Silylgruppe

Eine Lösung von 84 (52.1 mg, 0.055 mmol) und TBAF-Trihydrat (36.4

mg, 0.115 mmol) in THF (1.0 ml) wurde 2 h bei 20°C gerührt. Nach Filtration über Kieselgel und Eindampfen ergab SC (Petrolether-Essigester-Ethanol 60:60:1) **92** (29.1 mg, 75%).

(R)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-3-methoxyethoxymethyloxy-propan-1-ol (**92**).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =3.36 (OCH_3), 5.03 ($1'\text{-H}$, $J_{1',2'} = 3.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): δ = 58.98 (OCH_3), 62.99, 66.79, 67.01, 69.60, 71.73, 73.13, 73.19, 73.53, 74.56 (CH_2), 70.07, 74.96, 76.47, 78.87, 80.12 (CH), 95.64 (acetal. CH_2), 97.69 (C-1'), arom. C's.

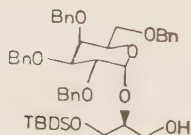
IR (CHCl_3): 3600–3300 cm^{-1} (OH).

Gefunden: C, 70.10; H, 7.19. Für $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{O}_{10}$ (702.8) berechnet: C, 70.07; H, 7.17.

5.3.8.2. Abspaltung der MEM-Gruppe

Eine Suspension von **84** (56.1 mg, 0.060 mmol) und wasserfreiem ZnBr_2 (81.3 mg, 0.361 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml), wurde 19 h bei 20°C gerührt. Dann wurde über Kieselgel filtriert. Nach Eindampfen ergab NDSC (Petrolether-Essigester 4:1) **93** (28.0 mg, 55%).

(S)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-3-tert-butyldiphenylsilanyloxy-propan-1-ol (**93**).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.24–3.29 (1H), 3.38–3.47 (1H), 3.57–3.63 (2H), 3.69–3.82 (3H), 3.84–3.93 (3H), 3.97–4.03 (1H), 4.20–4.91 (benzyl.H's), 4.94 ($1'\text{-H}$, $J_{1',2'} = 3.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 19.14 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.92, 63.88, 68.36 ($\text{CH}_2\text{-1}$, $\text{CH}_2\text{-3}$, $\text{CH}_2\text{-6'}$), 69.42, 74.54, 76.25, 79.41, 81.03 (CH), 72.56, 73.34, 74.30, 74.76 (benzyl. CH_2), 99.27 (C-1') und arom. C's.

IR (CHCl_3): 3600–3300 cm^{-1} (OH).

Gefunden: C, 74.66; H, 7.07. Für $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}$ (853.1) berechnet: C, 74.62; H, 7.09.

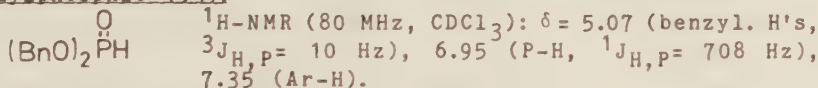
5.3.9. Phosphorylierungen

5.3.9.1. Darstellung des Phosphorylierungsreagenzes

94 aus PCl_3 .

Zu PCl_3 (21.8 ml, 0.25 mol) in Benzol (180 ml) wurde ein Gemisch von N,N-Dimethylanilin (63.4 ml, 0.5 mol) und Benzylalkohol (52.0 ml, 0.5 mol) bei 0°C während 2 h zugetropft. Nach 30 min wurde nochmals Benzylalkohol (26.0 ml, 0.25 mol) zugegeben, bei 20°C wurde 23 h gerührt. Nach Waschen der organischen Phase mit H_2O (250 ml), 5 N Ammoniak-Lösung (250 ml) und erneut H_2O (250 ml) sowie üblicher Aufarbeitung, wurden Benzylalkohol, gebildetes Benzylchlorid und Lösungsmittel-Reste im Ölpumpenvakuum bei bis zu 80°C entfernt. Es wurden 54.09 g 94 (83%) erhalten.

Dibenzylphosphit (94).



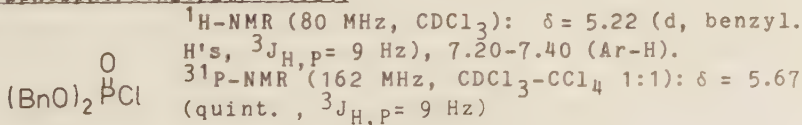
$^{31}\text{P-NMR (162 MHz, CDCl}_3\text{): } \delta = 8.6 \text{ (d von quint.)}$.

95 aus 94.

a.) Eine Suspension von 94 (6.5 g, 0.025 mol) und NCS (3.35 g, 0.025 mol) in Benzol (100 ml) wurde 16 h bei 20°C gerührt. Der Umsatz zu 95 war nach $^1\text{H-NMR}$ quantitativ. Gebildetes Succinimid wurde unter Argon abfiltriert. Die so dargestellte Standard-Lösung war 0.25 molar und enthielt nach $^1\text{H-NMR}$ noch Succinimid.

b.) Zu einer Lösung von 94 (1.31 g, 0.005 mol) in CCl_4 (15 ml) wurde SO_2Cl_2 (0.4 ml, 0.005 mol in 2.5 ml CCl_4) bei 0°C zuge- tropft. Dann wurde auf 20°C erwärmt und 2 h lang Argon in die Lösung geblasen. Das ergab eine 1 molare Standard-Lösung.

Dibenzylphosphorochloridat (95).



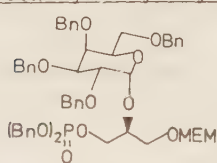
Verunreinigungen durch Succinimid:

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.75$ (s, CH_2).

5.3.9.2. Darstellung des Phosphats 96

Zu einer Lösung von 92 (29.1 mg, 0.042 mmol) in THF (1 ml), wurde bei -78°C n-BuLi (90 μl einer 1.6 molaren Lösung in Hexan, 0.144 mmol) zuspritzt. Nach 10 min wurde 95 (83 μl einer 1 molaren Standard-Lösung, 0.083 mmol) bei -78°C zugegeben und auf 20°C erwärmt. Nach Eindampfen ergab SC (Petrolether-Essigester-Ethanol 15:15:0.5) 96 (12.3 mg, 30%) und 92 (13.5 mg, 46%).

(R)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-3-methoxyethoxymethyloxy-prop-1-yl-dibenzylphosphat (96).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.32$ (OCH_3), 3.40-4.91 (23H), 4.63 (acetal. CH_2), 4.97-5.03 (m, $\text{PhCH}_2\text{-O-P}$), 5.07 ($1'\text{-H}$, $J_{1',2'} = 4$ Hz), 7.20-7.35 (Ar-H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ (m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 58.95$ (OCH_3), 66.07, 66.84, 68.82, 71.65, 72.94, 73.07, 73.32 (CH_2), 67.33 ($\text{CH}_2\text{-1}$, $^2J_{1,\text{P}} = 6$ Hz), 69.17, 69.23 (benzyl. H's, $^2J_{\text{C},\text{P}} = 6$ Hz), 69.49, 74.89, 76.24, 78.88 (CH), 74.40 (C-2, $^3J_{2,\text{P}} = 8$ Hz), 95.67 (acetal. CH_2), 97.13 (C-1'), aromat. C's.

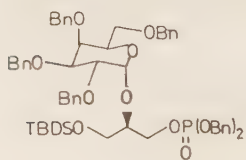
FAB-MS (Triethylcitrat) $m/z = 985$ ($(\text{M}+\text{Na})^+$), 963 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

$\text{C}_{55}\text{H}_{63}\text{O}_{13}\text{P}$ (963.1)

5.3.9.3. Darstellung des Phosphats 97

Aus 93 konnte 97, wie für die Darstellung von 96 beschrieben, in einer Ausbeute von 55% synthetisiert werden.

(S)-2-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-3-tert-butylidiphenylsilanyloxy-prop-1-yl-dibenzylphosphat (97).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.20-4.40 (11H), 4.45-4.90 (benzyl. H's), 4.92-4.97 (m, $\text{PhCH}_2\text{-O-P}$), 5.10 ($1'\text{-H}$, $J_{1',2'} = 3.8$ Hz), 7.10-7.65 (Ar-H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 19.16$

(C(CH₃)₃), 26.77 (C(CH₃)₃), 63.14, 68.58, 72.57, 73.10, 73.29, 74.72 (CH₂), 66.79 (CH₂-1, ²J_{1,P} = 6 Hz), 69.20 (benzyl. CH₂, ²J_{C,P} = 6 Hz), 69.31, 74.96, 76.26, 78.65 (CH), 75.96 (C-2, ³J_{2,P} = 8 Hz), 97.04 (C-1'), arom. C's.

FAB-MS (Triethylcitrat): m/z = 1114 ((M+H)⁺).

(Gefunden: C, 72.30; H, 6.67. Für C₆₇H₇₃O₁₁PSi (1113.4), berechnet: C, 72.28; H, 6.61).

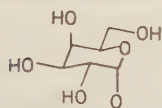
5.3.10. Deblockierung der Phosphate

5.3.10.1. Hydrierung

99 aus 96.

Eine Suspension von 96 (17.5 mg, 0.018 mmol) und 10 proz. Pd/C (43.0 mg) in Methanol (5 ml) wurde 21.5 h bei 20°C hydriert. Nach Filtration wurden 6.5 mg 99 (86%) isoliert.

(R)-2-(α-D-galaktopyranosyloxy)-3-methoxyethoxymethyloxy-prop-1-yl-phosphat (99).



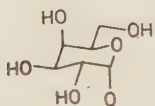
Dem Produkt wurde die Struktur 99 zugeordnet, da es nicht UV-aktiv war und mit dem Phosphat-Sprühreagenz⁷⁵ anfärbte.

C₁₃H₂₇O₁₃P (422.3)

101 aus 97.

97 wurde, wie für die Hydrierung von 96 beschrieben, zu 101 umgesetzt. (Ausbeute: 93%).

(R)-2-(α-D-galaktopyranosyloxy)-3-tert-butyldiphenylsilyloxy-prop-1-yl-phosphat (101).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ = 20.01 (C(CH₃)₃), 27.34 (C(CH₃)₃), 62.45, 64.37 (CH₂), 71.06, 72.18, 78.61 (CH), 100.55 (C-1').

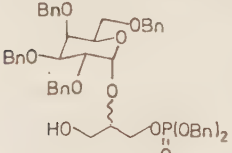
FAB-MS (DMSO-Glycerin): m/z = 611 ((M+K)⁺), 595 ((M+Na)⁺), 573 ((M+H)⁺).

C₂₅H₃₇O₁₁PSi (572.6)

5.3.10.2. Desilylierung von 97

Die Desilylierung von 97 wurde, wie für die Darstellung von 92 beschrieben, durchgeführt. SC (Petrolether-Essigester-Ethanol 15:15:1) ergab 100 (48%) als Gemisch der Isomeren A und B (Verhältnis laut ^{31}P -NMR-Spektrum, breitband-entkoppelt = 100:69).

(R)- und (S)-2-(Tetra-O-benzyl- α -D-galaktopyranosyloxy)-propan-1,3-diol-3-dibenzylphosphat (100).

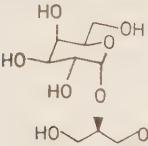


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , H,P-COSY): δ = 3.96 (CH_2 -3 von A), 4.03 (CH_2 -3 von B), 4.98 (PhCH_2 -O-P von A), 5.02 (PhCH_2 -O-P von B).
 ^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , breitband-entkoppelt): δ = 0.04 (B), 0.07 (A).
 ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 66.14, 66.61 (CH_2 -3, $^2\text{J}_{\text{H,P}}$ = 6 Hz), 97.73, 99.42 (C-1'(A), C-1'(B)).
 FAB-MS (DMSO-Glycerin): 875 ((M+H) $^+$).
 $\text{C}_{51}\text{H}_{55}\text{O}_{11}\text{P}$ (875.0)

5.3.10.3. Darstellung von 25

Eine Lösung von 101 (7.2 mg, 12.6 μmol) und KF (1.4 mg, 24.1 μmol) in 20 proz. wässrigem Methanol (1 ml) wurde 2.5 d bei 20°C gerührt. Nach Lyophilisieren ergab SC (CHCl_3 -Methanol- H_2O -Essigsäure 5:5:1:0.1) 25 (3.8 mg, 90%).

2-(α -D-galaktopyranosyl)-propan-1,3-diol-3-phosphat (25).



^{31}P -NMR (Methanol, breitband-entkoppelt): δ = 5.07.
 $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_{11}\text{P}$ (334.2)

6. Literaturverzeichnis

- 1.) Übersicht: J. Jurczak, St. Pikul und T. Bauer,
Tetrahedron **42**, 447 (1986).
- 2.) Übersicht: J. Mulzer,
Nachr. Chem. Tech. Lab. **32**, 146 (1984).
- 3.) Übersicht: S. Takano,
Pure Appl. Chem. **59**, 353 (1987).
H.-J. Altenbach,
Nachr. Chem. Tech. Lab. **36**, 33 (1988).
- 4.) Übersicht: H. Eibl,
Angew. Chem. **96**, 247 (1984).
Chem. Phys. Lipids **26**, 405 (1980).
- 5.) Übersicht: B. B. Vargaftig, J. Benveniste,
Trends Pharmacol. Sci. **4**, 341 (1983).
N. Weber,
Pharmazie in unserer Zeit **15**, 107 (1987).
- 6.) D. Shao-Qing, Y. Ren-Bang und Z. Huan-Chun,
J. Biol. Stand. **9**, 307 (1981).
- 7.) F. Michon, R. Roy, H. J. Jennings und F. E. Ashton,
Can. J. Chem. **62**, 1519 (1984).
- 8.) A. van der Kaaden, J. I. M. van Doorn-van Wakeren, J. P. Kamerling, J. F. G. Vliegenhart und R. H. Tiesjema,
Eur. J. Biochem. **141**, 513 (1984).
- 9.) S. Kaya, Y. Araki und E. Ito,
Eur. J. Biochem. **147**, 41 (1985).
- 10.) Übersicht: H. U. Mangold,
Angew. Chem. **91**, 550 (1979).
- 11.) L. Six, K.-P. Rueß und M. Liefländer,
Tetrahedron Lett. **24**, 1229 (1983) und dort zitierte Literatur.
- 12.) T. Mukaiyama, S. Tanaka und M. Asami,
Chem. Lett. **1982**, 433 und dort zitierte Literatur.
- 13.) C. A. A. van Boeckel und J. H. van Boom,
Tetrahedron **41**, 4545 (1985) und dort zitierte Literatur.
- 14.) Übersicht: R. Gigg,
Chem. Phys. Lipids **26**, 287 (1980).
- 15.) R. Gigg,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1979**, 712.
- 16.) P. Welzel, B. Wietfeld, F. Kunisch, Th. Schubert, K. Hobert,

- H. Duddeck, D. Müller, G. Hubert, J. E. Maggio und D. H. Williams,
Tetrahedron **39**, 1583 (1983).
- 17.) C. Morpain und M. Tisserand,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1979**, 1379.
- 18.) Th. Schubert, F. Kunisch und P. Welzel,
Tetrahedron **39**, 2211 (1983).
- 19.) Ch. Hubschwerlen,
Synthesis **1986**, 962 und dort zitierte Literatur.
- 20.) C. M. Lok, J. P. Ward und D. A. van Dorp,
Chem. Phys. Lipids **16**, 115 (1976).
- 21.) T. Tsuru und S. Kamata,
Tetrahedron Lett. **26**, 5195 (1985).
- 22.) M. Ohno, K. Fujita, H. Nakai, S. Kobayashi, K. Inoue und Sh. Nojima,
Chem. Pharm. Bull. **33**, 572 (1985).
- 23.) T. Mukaiyama, T. Tanabe und M. Shimizu,
Chem. Lett. **1984**, 401.
J. Ishikawa, M. Asami und T. Mukaiyama,
Chem. Lett. **1984**, 949.
- 24.) D. Breitgoff, K. Laumen und M. P. Schneider,
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1986**, 1523.
- 25.) V. Kerscher und W. Kreiser,
Tetrahedron Lett. **28**, 531 (1987).
- 26.) Siehe auch:
H. Suemune, Y. Mizuhara, H. Akita und K. Sakai,
Chem. Pharm. Bull. **34**, 3440 (1986).
G. M. Ramos Tombo, H.-P. Schär, X. Fernandez i Busquets und O. Ghisalba,
Tetrahedron Lett. **27**, 5707 (1986).
- 27.) T. Fujisawa, T. Itoh, M. Nakai und T. Sato,
Tetrahedron Lett. **26**, 771 (1985).
- 28.) G. Guanti, L. Banfi und E. Narisano,
Tetrahedron Lett. **27**, 3547 (1986).
- 29.) T. Mukaiyama, S. Tanaka und M. Asami,
Chem. Lett. **1982**, 433 und dort zitierte Literatur.
- 30.) S. Y. Ko und K. B. Sharpless,
J. Org. Chem. **51**, 5413 (1986).
C. E. Burgos, D. E. Ayer und R. A. Johnson,
J. Org. Chem. **52**, 4973 (1987).

Übersicht: A. Pfenninger,
Synthesis 1986, 89.

- 31.) G. Solladie und J. Hutt,
Tetrahedron Lett. 28, 797 (1987).
- 32.) Übersicht: M. C. Venuti,
Ann. Rep. Med. Chem. 20, 193 (1985).
- 33.) G. Hirth und R. Barner,
Helv. Chim. Acta 65, 1210 (1983).
- 34.) C. A. A. van Boeckel, G. A. van der Marel, P. Westerduin und
J. H. van Boom,
Synthesis 1982, 399.
- 35.) F. Heymans, E. Michel, M.-C. Borrel, B. Wichrowski und J.-J.
Godfroid,
C. R. Acad. Sci., Ser. 2 293, 49 (1981) und dort zitierte
Literatur.
- 36.) B. Cimetiere, L. Jacob und M. Julia,
Tetrahedron Lett. 27, 6329 (1986).
- 37.) L. F. Wiggins,
J. Chem. Soc. 1946, 13.
- 38.) Th. Schubert,
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, 1981.
- 39.) M. T. Reetz und K. Kessler,
J. Org. Chem. 50, 5434 (1985).
- 40.) J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher,
J. Org. Chem. 34, 2543 (1969).
- 41.) Von Kerscher und Kreiser²⁵ wurde $[\alpha]_D^{25} = -11.9$ für 47 angegeben.
- 42.) Über ähnliche Beobachtungen hat Prof. Kreiser berichtet
(Chemiedozenten-Tagung, Göttingen, 22.-25.3.1987).
- 43.) S. K. Chaudhary und O. Hernandez,
Tetrahedron Lett. 1979, 95.
- 44.) Diese Untersuchungen wurden von G. Jordine im Rahmen der
Vertiefungsarbeit durchgeführt.
- 45.) G. Zemplen und E. Pascu,
Chem. Ber. 62, 1613 (1929).
- 46.) S. Hanessian und N. R. Plessas,
J. Org. Chem. 34, 1035 (1969).
- 47.) Diese Untersuchungen wurden von T. Schmelter im Rahmen der
Vertiefungsarbeit durchgeführt.
- 48.) S. Takano, M. Akiyama und K. Ogasawara,

- Synthesis Comm. **1987**, 503.
- 49.) S. Kaya, K. Yokoyama, Y. Araki und E. Ito,
J. Bacteriol. **158**, 990 (1984).
Biochem. Biophys. Res. Comm. **111**, 312 (1983).
- 50.) H. J. Jennings,
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **41**, 155 (1983).
- 51.) J. S. Craigie, J. McLachlan und R. D. Tocher,
Can. J. Bot. **46**, 605 (1968).
- 52.) G. O. Kirst und M. A. Bisson,
Aust. J. Plant. Physiol. **6**, 539 (1979).
- 53.) I. W. Daves und I. W. Sutherland,
Physiologie der Mikroorganismen, Taschentext **73**, Verlag
Chemie, 1. Aufl., Weinheim (1978).
- 54.) T. Ogawa und S. Nakabayashi,
Carbohydr. Res. **93**, C 1 (1981).
T. Ogawa, S. Nakabayashi und T. Kitayima,
Carbohydr. Res. **114**, 225 (1983).
Übersicht: J. Cunningham, R. Gigg und C. D. Warren,
Tetrahedron Lett. **19**, 1191 (1964).
M. Kloosterman, J. H. van Boom, P. Chatelard, P.
Boullanger und G. Descotes,
Tetrahedron Lett. **26**, 5045 (1985).
H. Kunz und H. Waldmann,
Angew. Chem. **96**, 49 (1984).
- 55.) Übersicht: D. R. Williams und S. Sakdarat,
Tetrahedron Lett. **24**, 3965 (1983).
- 56.) R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick und K. James,
J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).
- 57.) T. Mukaiyama, Y. Murai und S. Shoda,
Chem. Lett. **1981**, 431.
- 58.) E. J. Corey, J.-L. Gras und P. Ulrich,
Tetrahedron Lett. **11**, 809 (1976).
Siehe auch: Lit.⁵⁵,
J. H. Rigby und J. Z. Wilson,
Tetrahedron Lett. **25**, 1429 (1984).
J. Quick und R. Ramachandra,
Synth. Comm. **8**, 511 (1978).
N. Ikota und B. Janem,
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1978**, 869.
H. Monti, C. Corriol und M. Bertrand,

- Tetrahedron Lett. 23, 5539 (1982).
- 59.) Übersicht: R. R. Schmidt,
Angew. Chem. 98, 213 (1986).
H. Paulsen,
Angew. Chem. 94, 184 (1982).
- 60.) U. Peters,
Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum, 1985.
Für die Darstellung der Fluoride siehe:
W. Rosenbrook Jr., D. A. Riley und P. A. Lartey,
Tetrahedron Lett. 26, 31 (1985).
G. H. Posner und S. R. Haines,
Tetrahedron Lett. 26, 5 (1985).
- 61.) R. U. Lemieux, D. R. Bundle und D. A. Baker,
J. Am. Chem. Soc. 97, 4076 (1975).
Siehe auch Lit.⁵⁶.
- 62.) Y. Nakahara und T. Ogawa,
Tetrahedron Lett. 28, 2731 (1987).
Siehe auch Lit.⁵⁷.
- 63.) J. W. Gillard und M. Israel,
Tetrahedron Lett. 22, 513 (1981).
- 64.) F. J. Kronzer und C. Schuerch,
Carbohydr. Res. 33, 273 (1974).
- 65.) S. Hanessian und P. Lavallee,
Can. J. Chem. 53, 2975 (1975).
- 66.) Übersicht: A. F. Stepanov und V. J. Shvets,
Chem. Phys. Lipids 41, 1 (1986).
- 67.) K. Sasse,
Houben-Weyl, Band 12/2, 167, 328 (1963).
- 68.) S. Ozaki, Y. Kondo, H. Nakahira, S. Yamaoka und Y. Watanabe,
Tetrahedron Lett. 28, 4691 (1987).
- 69.) C. E. Ballou und D. L. McDonald,
Methods in Carbohydr. Chem., Vol. II, 270 (1962).
- 70.) K. Sasse,
Houben-Weyl, Band 12/2, 27, 288 (1963).
- 71.) M. Inage, H. Chaki, S. Kusomoto und T. Shiba,
Chem. Lett. 1982, 1281.
- 72.) J. Imai und P. F. Torrence,
J. Org. Chem. 46, 4015 (1981).
- 73.) U. Peters, W. Bankova und P. Welzel,
Tetrahedron 43, 3803 (1987).

- 74.) D. Kritchevsky und M. R. Kirk,
Arch. Biochem. Biophys. **35**, 346 (1952).
- 75.) J. C. Dittmer und R. L. Lester,
J. Lipid Res. **5**, 126 (1964).
- 76.) C. F. Lane und G. W. Kramer,
Aldrichimica Acta **10**, 11 (1977).
- 77.) R. Allerton und H. G. Fletcher Jr.,
J. Am. Chem. Soc. **76**, 1757 (1954).
- 78.) W. Stoffel und G. D. Wolf,
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **347**, 94 (1966).
- 79.) V. W. Goodlett,
Anal. Chem. **37**, 431 (1965).
I. R. Trehan, C. Monder und A. K. Bose,
Tetrahedron Lett. **1968**, 67.
- 80.) Es wurden nur die chemischen Verschiebungen von aromatischen Kohlenstoffatomen angegeben, die zugeordnet werden konnten.

7. Abkürzungen

Å	Angström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acetal.	acetalisch
All	Allyl
Äqui.	Äquivalent
benzyl.	benzylisch
bez.	bezogen
Bn	Benzyl
^t Bu	tertiär-Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
CD	Circular-Dichroismus
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Schichtdicke, Tag, Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts (NMR)
Δε	Differenz der molaren Extinktionskoeffizienten
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
e.e.	Enantiomeric excess
EI	Electronic Ionization
ent	Enantiomer von
et al.	und Mitarbeiter
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
FIB	Fast Ion Bombardment
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
iso	Isomer von

J	Kopplungskonstante
l	Länge
λ	Wellenlänge
Lit.	Literaturstelle
m	Multiplett (NMR)
M	Molekülion
max	maximal
MEM	Methoxyethoxymethyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladung-Verhältnis
N	Normalität
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NDSC	Niederdruck-Säulenchromatographie
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
P	Druck
Pa	Pascal
PAF	Platelet Activating Factor
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
¹ Pr	2-Propyl
proz.	prozentig
quint.	Quintuplett (NMR)
R	funktionelle Gruppe
s	Singulett (NMR)
S	Schutzgruppe
SC	Säulenchromatographie
SIMS	Secondary Ion Mass Spectroscopy
s.u.	siehe unten
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBDS	tertiär-Butyldiphenylsilanyl
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett

$W_{1/2}$	Halbwertsbreite
vgl.	vergleiche
X, Y	funktionelle Gruppen
z.B.	zum Beispiel

Lebenslauf

- | | |
|--------------------------|--|
| 8. Aug. 1961 | geboren in Hennstedt/Dithmarsche
Eltern: Hans und Johanna Peters,
geb. Peters |
| Sept. 1967 bis Juli 1971 | Besuch der Grundschule der
DGS Hennstedt |
| Aug. 1971 bis Juni 1980 | Besuch des Werner-Heisenberg-
Gymnasiums Heide
Abschluß: Abitur |
| Okt. 1980 | Beginn des Chemie-Studiums an der
Ruhr-Universität Bochum |
| Okt. 1982 | Vordiplom |
| Nov. 1984 bis Aug. 1985 | Anfertigung der Diplomarbeit unter
der Leitung von Herrn Prof. Dr. F.
Welzel über "Versuche zur Synthese
der 'repeating unit' des Kapselpolysaccharids von Neisseria meningitidis Serogruppe H" |
| Aug. 1985 | Hauptdiplom |
| Sept. 1985 bis Nov. 1987 | Anfertigung der vorliegenden Dissertation |

